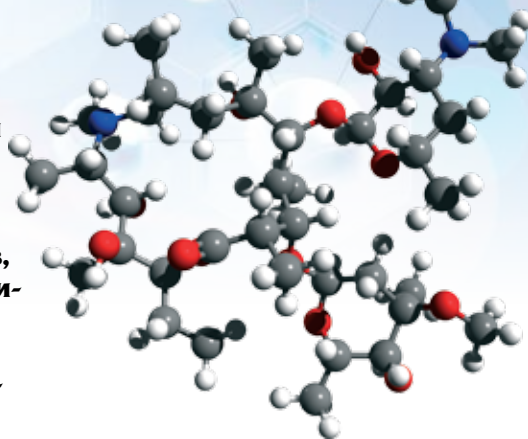


Стратегія використання молекул азитроміцину та кларитроміцину в пульмонологічній практиці

Проймає три чверті століття з моменту початку використання в клінічній практиці препаратів, дія яких спрямована на боротьбу зі збудниками інфекцій, і названих Зельманом Ваксманом, творцем стрептоміцину і еритроміцину, антибіотиками. Антибіотики зробили переворот у природному плінні багатьох недуг, викликаних мікроорганізмами, і продовжують рятувати життя мільйонів людей. Провідне місце серед антибіотиків завдяки високій антимікробній активності, особливо стосовно внутрішньоклітинних мікроорганізмів, хорошій переносимості та оптимальним фармакологічним характеристикам впевнено зайняли макроліди. Дана група препаратів за підрахунками Європейського товариства антимікробної хіміотерапії посідає 2-ге місце за обсягом споживання серед антибіотиків, що застосовуються в амбулаторній практиці.



3D-молекула азитроміцину

ОСТРОВСЬКИЙ

Микола Миколайович,

д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ВАРУНКІВ

Олександр Іванович,

канд. мед. наук, асистент кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Першим із застосовуваних у клінічній практиці макролідів став еритроміцин, отриманий в 1952 р. з ґрунтового грибка *Streptomyces erythreus*, який і до цього часу застосовується в клінічній практиці. Період створення сучасних макролідів співпав із визначенням у патології людини таких внутрішньоклітинних збудників, як *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydophila spp.*, *Campylobacter spp.*, тому доречною виявилася здатність нових макролідів накопичуватися всередині клітини і їх активність проти мікоплазм, хламідофіл, леґіонел.

В 1970–80 рр. були розроблені нові макролідні антибіотики наступного покоління, з яких найбільш вдалими представниками виявилися кларитроміцин і азитроміцин. Ці препарати

відрізняються від еритроміцину значно покращеною фармакокінетикою, більш низькою частотою побічних ефектів, вищою активністю проти низки значущих збудників, зниженою здатністю взаємодіяти з іншими препаратами.

Основу всіх макролідів становить макроциклічне лактонне кільце, пов'язане з одним або декількома вуглеводними залишками. Залежно від числа атомів вуглецю макролідні антибіотики поділяються на 14-членні

(природні — еритроміцин, олеандоміцин; напівсинтетичні — кларитроміцин, рокситроміцин, диритроміцин), 15-членні (азаліди) — азитроміцин (напівсинтетичний препарат) і 6-членні (природні — спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин; напівсинтетичні — рокітаміцин, мідекаміцину ацетат) (рис. 1).

Характер антимікробної дії макролідів зазвичай є бактеріостатичним. Проте, в певній мірі він залежить від концентрації антибіотика у вогнищі інфекції, виду мікроорганізму, фази його

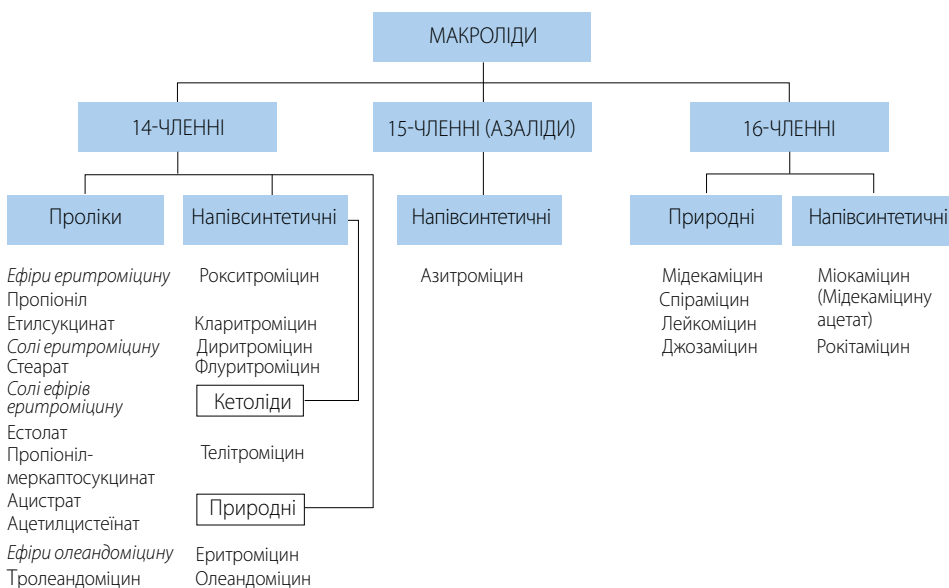
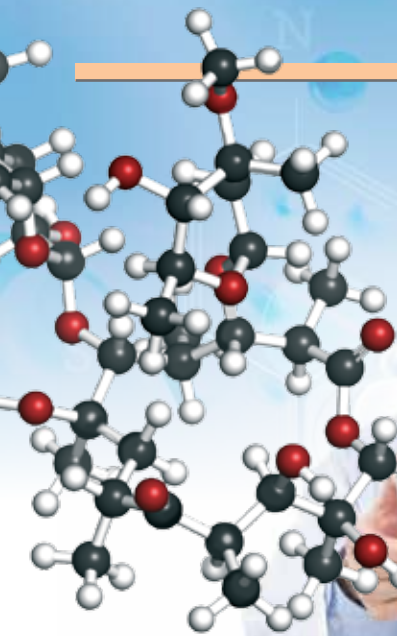


Рис. 1. Група макролідів



3D-молекула кларитроміцину

Основу всіх макролідів становить макроциклічне лактонне кільце, пов'язане з одним або декількома вуглеводними залишками.

розвитку і кількості збудника. У високих концентраціях (в 2–4 рази перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію) і, особливо, щодо тих мікроорганізмів, які знаходяться у фазі росту, макроліди можуть проявляти й бактеріцидну дію. Антимікробна дія макролідів зумовлена порушенням синтезу білка на етапі трансляції в клітинах чутливих мікроорганізмів. Молекула антибіотика здатна зворотно зв'язуватися з каталітичним пептидил-трансферазним 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, очолювана S. Dokis, шляхом включення атома азоту в 14-членне лактонне кільце еритроміцину між 9-м і 10-м атомами вуглецю синтезувала новий антибіотик — азитроміцин, віднесений до групи напівсинтетичних 15-членних макролідних антибіотиків азалідів, у якій азитроміцин до теперішнього часу залишається єдиним представником. Дана структурна перебудова зумовлює значне підвищення

кислотостійкості препарату — в 300 разів порівняно з еритроміцином. Азитроміцин серед макролідів має найвищу антимікробну активність стосовно частих збудників респіраторних інфекцій: пневмококів, гемофільної палички, мораксели, хламідофіли, мікоплазми. Його значущими відмінностями є більш висока активність проти *Haemophilus influenzae*, включаючи штами, які продукують бета-лактамази (завдяки здатності утворювати в організмі 15-гідрокси-азитроміцин), і найвища серед усіх макролідів активність щодо *Mycoplasma pneumoniae*.

В 1991 р. розроблено новий напівсинтетичний 14-членний макролід — кларитроміцин, що є похідним еритроміцину А. Він являє собою 6-0-метил-еритроміцин. Наявність метоксигрупи в позиції 6-го лактонного кільця надає цьому засобу підвищену кислотостійкість і покращені антибактеріальні та фармакокінетичні властивості, порівняно з еритроміцином. Стійкість кларитроміцину до гідролітичної дії соляної кислоти дещо менша ніж в азитроміцину, проте в 100 разів вище, ніж у еритроміцину, однак 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 *Haemophilus influenzae* він більш активний, ніж власне кларитроміцин, як *in vitro*, так і *in vivo* [1]. Кларитроміцин є одним із найактивніших макролідних антибіотиків *in vitro* по відношенню до основних збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів: гемофільної палички, стрептококів, пневмококів, золотистого стафілококу, легіонел, хламідофіл, мікоплазми та *Moraxella catarrhalis*.

Багатьом макролідам притаманний постантибіотичний ефект, тобто персистуюче інгібування життєдіяльності бактерій після їх короткочасного контакту з антибактеріальним препаратом [2]. За рахунок цього загальна антибактеріальна дія препарату посилюється і пролонгується, зберігаючись протягом терміну, необхідного для ресинтезу нових функціональних білків мікробної клітини [3]. Заслугує на увагу той факт, що тривалість постантибіотичного ефекту азитроміцину стосовно гемофільної палички та *Legionella pneumophila* перевершує таку кларитроміцину. В свою чергу, тривалість постантибіотичного ефекту кларитроміцину довша порівняно з бета-лактамними антибіотиками (пеніцилінами).

Кларитроміцин добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Біодоступність його при прийомі всередину досягає 55%, аналогічний показник азитроміцину — 37%.

Унікальною властивістю азитроміцину є тривалий період напіввиведення, що становить в середньому 68 год та дозволяє приймати його 1 раз на добу [4]. Максимальне накопичення препарату спостерігається в легеневій тканині. Варто відзначити, що істотних відмінностей у фармакокінетиці антибіотика (накопичення в макрофагах, тканинні і клітинні концентрації) при

використанні три- і п'ятиденних курсів лікування не виявлено. У зв'язку з цим найбільш привабливим як з клінічної, так і з економічної точки зору є триденне застосування азитроміцину.

Макроліди мають здатність накопичуватися в фібробластах, альвеолярних макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах, створюючи в них концентрації, які багаторазово перевищують такі у сироватці крові, що важливо для лікування захворювань, спричинених внутрішньоклітинними патогенами. Причому для азитроміцину фагоцити виконують транспортну функцію при міграції у вогнище запалення, доставляючи антибіотик безпосередньо до місця локалізації бактерій. Концентрації азитроміцину у фагоцитуючих клітинах (макрофагах, моноцитах, поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитах) в сотні разів перевищують сироваткові. Потенційно такий розподіл зазначеного препарату здатен підвищити ризик несприятливого результату при тяжких легеневи́х інфекціях, що протікають з бактеріємією. В цьому сенсі позитивною властивістю кларитроміцину є підтримання на тлі терапії його відносно високого рівня в плазмі / сироватці крові [5]. Для кларитроміцину співвідношення внутрішньо- і позаклітинної концентрації становить 64 і 36% відповідно, що пояснює його високу активність проти патогенів, які мають як позаклітинну, так і внутрішньоклітинну локалізацію.

На противагу до більшості антибіотиків група макролідів володіє імунomodуючими і протизапальними властивостями. Накопичуючись в нейтрофілах, моноцитах і макрофагах, макроліди підсилюють їх міграцію у вогнище запалення, підвищують їх фагоцитарну активність, стимулюють секрецію інтерлейкінів-1, -2, -4. Макроліди впливають на окиснювальні реакції в фагоцитах (підвищують продукцію супероксиду нейтрофілами) і сприяють їх дегрануляції, збільшують активність Т-кілерів, що особливо важливо для лікування змішаних

бактеріально-вірусних інфекцій (Takeda H. et al., 1990). Більш виражений вплив на нейтрофільно-опосередковані імунзапальні механізми має молекула азитроміцину, що дозволяє розглядати її як потенційний модулятор при веденні хворих з нееозинофільною бронхіальною астмою [13].

Під дією макролідів, особливо кларитроміцину, знижується гіперреактивність дихальних шляхів, що завжди супроводжує бронхолегеневі інфекції [6]

Після санації вогнища інфекції макроліди підвищують продукцію протизапального цитокіну (інтерлейкіну-10) моноцитами, зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-1, -2, -6, -8, ФНП-альфа) моноцитами і лімфоцитами, знижують утворення високоактивних сполук кисню (NO) і медіаторів запалення — простагландинів, лейкотрієнів та тромбоксанів, що сприяє припиненню запальної реакції. Крім того, макроліди прискорюють апоптоз нейтрофілів після ліквідації патогену.

Протизапальна дія проявляється навіть при субтерапевтичних концентраціях макролідів, що можна прирівняти до ефекту нестероїдних протизапальних засобів. Окрім цього, під дією макролідів, особливо кларитроміцину, знижується гіперреактивність дихальних шляхів, що завжди супроводжує бронхолегеневі інфекції [6], а завдяки інгібуванню продукції ацетилхоліну зменшується генералізоване нейрогенне вагус-опосередковане звуження бронхів та гіперсекреція слизу, що сприятиме усуненню гіперкринії та бронхоспазму, одних із найчастіших проявів запальних захворювань дихальних шляхів.

У хворих з респіраторними інфекціями кларитроміцин, подібно іншим макролідам, пригнічує окиснювальний вибух, в результаті чого зменшується утворення високоактивних окси-спо-

лук, здатних пошкоджувати власні тканини організму. Таким чином, завдяки захисту респіраторного війкового епітелію проти активних форм кисню проявляються бронхопротекторні властивості препарату. Крім того, макролідні антибіотики здатні зменшувати продукцію мокротиння за рахунок зменшення його в'язкості та підвищення еластичності у пацієнтів з надмірною секрецією, що характерно для таких захворювань, як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхоекстатична хвороба та риносинусит. Так, в дослідженні J. Tamaoki et al. (1995) було показано, що у пацієнтів із гіперпродукцією мокротиння на фоні дифузного панбронхіоліту, хронічного броніту і бронхоекстазів тривалий прийом кларитроміцину (по 100 мг 2 рази на добу протягом 8 тиж) супроводжувався достовірним зменшенням кількості мокротиння до 6-го тижня терапії і нормалізацією його еластичності порівняно з групою плацебо.

Важливою є здатність азитроміцину збільшувати електричний опір респіраторного епітелію завдяки впливу на регуляцію транспорту іонів і розчинів крізь міжклітинний простір. Ця властивість азитроміцину здатна регулювати локалізацію білків міжклітинних контактів епітелію, що забезпечують цілісність епітеліальної тканини і є ключовим компонентом структурного та функціонального захисту епітелію дихальних шляхів. Цими властивостями не володіють жодні інші антибіотики. Нещодавно було доведено здатність азитроміцину до зниження вмісту колагену IV типу під час негоспітальної пневмонії, що безумовно, позитивно впливатиме на процеси неокколагенезу та прогресування пневмосклерозу під час загострення ХОЗЛ [7].

Особливу цінність як препарату вибору при лікуванні інфекційних станів хронічної патології органів дихання в умовах епідемій та пандемій грипу має здатність кларитроміцину приводити до інгібіції реплікації вірусу грипу А (H1N1, H2N2) та до 4-кратного підвищення

концентрації глюкокортикоїдів у плазмі крові внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (Hori S. et al., 1996), що робить його препаратом вибору для лікування вторинної інфекції при вірусних ураженнях верхніх дихальних шляхів, гострих та хронічних трахеїтах і бронхітах, ХОЗЛ, бронхіальній астмі.

Перераховані протизапальні та інші властивості макролідів прискорюють ерадикацію збудника і сприяють швидшому розрішенню симптомів інфекційного захворювання.

Накопичення досвіду застосування макролідів, результати проведених клінічних досліджень, розширення уяви стосовно плейотропності їхніх ефектів дозволяє на сучасному етапі прицільніше обирати між двома дієвими та безпечними молекулами (табл. 1).

Таблиця 1. Пріоритетність обрання молекули макроліду при веденні неспецифічної патології органів дихання

	Азитроміцин	Кларитроміцин
Патологія органів дихання при вагітності	+	–
Імовірність внутрішньоклітинних патогенів (особливо мікоплазма, хламідоділа)	+	–
Комбінована локалізація патогенів (внутрішньоклітинні та позаклітинні)	–	+
Наявність чи прогнозована можливість бактеріємії	–	+
Кращий вплив на гіперреактивність дихальних шляхів та їх обструкцію	–	+
Протидія неоколагенезу та репарація епітелію дихальних шляхів	+	–
Потреба ерадикації збудника при загостренні неозинофільної бронхіальної астми	+	–
Інгібіція реплікації вірусів грипу А (H1N1, H2N2)	–	+
Відсутність взаємодії з цитохромом P450. Менше міжлікарських взаємодій	+	–

Останніми роками клініцисти багатьох країн стурбовані зростанням резистентності респіраторних збудників до макролідів. В деяких країнах поширеність стійких штамів досягає 15–18% [8]. Варто зазначити, що всі макроліди неефективні щодо мікроорганізмів, природно стійких до еритроміцину [9], однак при формуванні набутої резистентності до макролідів після припинення контакту з антибіотиком згодом чутливість до нього відновлюється. Поширеність *Streptococcus pneumoniae*,

Загальна частота розвитку побічних ефектів азитроміцину становить близько 9%, кларитроміцину — 6%. Частота побічних ефектів азитроміцину та кларитроміцину, що вимагають відміни препарату, не перевищує 1%.

резистентного до еритроміцину, в країнах Західної Європи становить у середньому 31,5% (1–4% у Швеції і Нідерландах, 12,2% — у Великобританії, 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. В Україні проблема макролідорезистентності на

сьогодні не є особливо актуальною, оскільки, за даними дослідження ПАРУС (2008–2010) (дослідження стійкості пневмокока до антибіотиків, що найчастіше призначаються при інфекціях дихальних шляхів), резистентність *Streptococcus pneumoniae* до кларитроміцину не перевищує 4,0%, до азитроміцину — 2,0% (Фещенко Ю. І., Дзюблик О. Я., 2010), що абсолютно не обмежує їхнє використання для емпіричної терапії респіраторних захворювань в Україні.

Варто зауважити, що резистентність до азитроміцину може розвиватись 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 присутній в тканинах у концентраціях, які нижчі за мінімальну інгібуючу та вищі за мінімально активну. Теоретично створюються сприятливі умови для селекції резистентних штамів. На відміну від азитроміцину, концентрації кларитроміцину після закінчення лікування швидко, протягом декількох годин, падають нижче мінімально активного порогу, і препарат перестає діяти на мікрофлору [11].

Тому, практичному лікарю варто пам'ятати, що не слід повторно використовувати антимікробний препарат, який був прийнятий впродовж останніх 90 діб в обсязі двох добових доз.

Макроліди — один з найбезпечніших класів антибіотиків. Азитроміцин належить до найменш токсичних антибіотиків, його метаболізм, на відміну від кларитроміцину, відбувається без участі цитохрому P450 [12], що покращує його використання у пацієнтів з ураженнями гепатобіліарної системи. Загальна частота розвитку побічних ефектів азитроміцину становить близько 9%, кларитроміцину — 6%. Частота побічних ефектів азитроміцину та кларитроміцину, що вимагають відміни препарату, не перевищує 1%.

Таким чином, характерні протимікробні, протизапальні, імунні, бронхолітичні та бронхопротекторні властивості сучасних макролідів забезпечують можливість їх емпіричного використання при лікуванні органів дихання і за умов дотримання стандартів антибіотикотерапії, вчасної оцінки її дієвості та достатності. Обираючи даний клас препаратів, ми можемо бути впевнені, що гідно виконуємо постанову Гіпократа «Noli nocere» (не нашкодь).