



I. 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 розробку та випробування нових специфічних ліків від коронавірусної хвороби зумовлюють інтерес до вже добре вивчених і запроваджених у практику препаратів. У контексті сучасних відомостей про патогенез COVID-19 науковців і клініцистів насамперед цікавлять засоби із противірусними та протизапальними властивостями, які могли б 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] та риновірусній [3], а також у пацієнтів з гострим ураженням легень іншої етіології, які 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 з боку шлунково-кишкового тракту, зазвичай добре переноситься [5]. Препарат швидко всмоктується після прийому всередину та має тривалий період напіввиведення; його великий об'єм розподілу обумовлений 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 та активації резидентних запальних клітин і, можливо, прямої тропності вірусу SARS-CoV-2 до нервових клітин [8].

Нещодавно були узагальнені дані експериментів *in vitro* щодо інгібувальних концентрацій азитроміцину проти SARS-CoV-2 та інших вірусів [9]. *In vivo* в гомогенатах легеневої тканини азитроміцин досягає концентрацій, що значно перевищують 90% ефектної концентрації, через 3 дні пероральної терапії дозою 500 мг [6]. У когортних дослідженнях, що оцінювали ефект азитроміцину в госпіталізованих пацієнтів із грипозною пневмонією [2] або 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 Зіромін (компанія «Уорлд Медісін»). – Прим. ред.

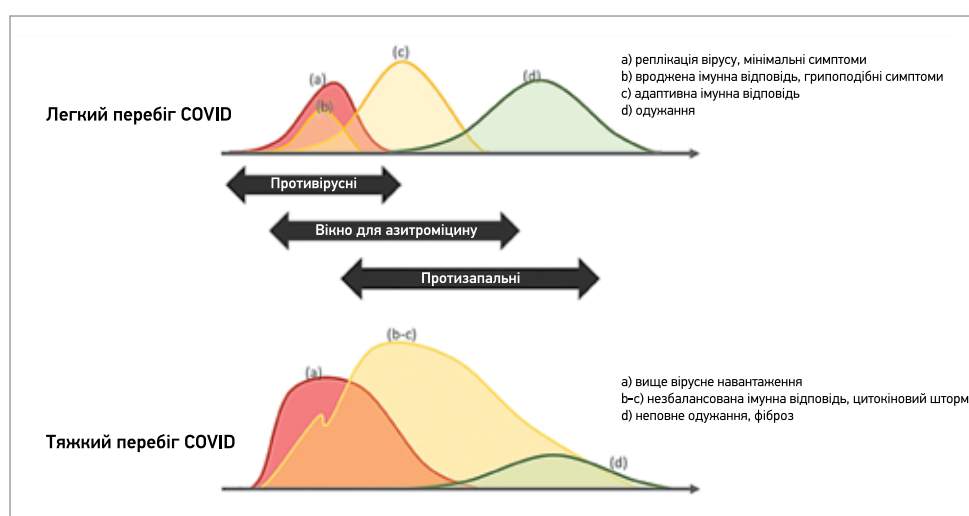


Рис. Хронологія стадій перебігу COVID-19 та вікно можливостей для азитроміцину. Адаптовано з [1]

## 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 з точкою зв'язування шипового білка й АПФ-2. Також азитроміцин може конкурентно пригнічувати взаємодію вірусів із клітинами через його вражаючу молекулярну схожість з 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 ендцитоз. У разі останнього закислення 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 і 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 мРНК-експресію противірусних генів, а також генів, які стимулюють продукцію інтерферону в інфікованих клітинах. Це може підсилити противірусну дію, опосередковану інтерфероновим шляхом, та допомагає підтримувати баланс ранньої відповіді вродженого імунітету [14, 15].

## Протизапальний ефект і модуляція функції макрофагів

Азитроміцин має добре задокументовані імуномодуляторні властивості, які можуть впливати на перебіг захворювання COVID-19. По-перше, на моделях *in vitro* із 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 реакцій 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 та фактора, що стимулює колонію 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 із 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, секрецію 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 гідроксихлорохіну-азитроміцину (порівняно з одним гідроксихлорохіном). Декілька опублікованих досліджень оцінювали монотерапію азитроміцином. За дизайном більшість досліджень були ретроспективними.

В 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 від 0,42 до 0,85) в 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 прослідковується в дослідженнях, які оцінювали ефекти додавання азитроміцину до гідроксихлорохіну: від покращення виживаності (скорегований відносний ризик 0,294; 95% ДІ від 0,218 до 0,396) в 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] повідомляють про статистично значиме 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 з 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 трансаминаз. 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) та 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, наприклад, 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 імовірність отримати призначення азитроміцину в монотерапії або не отримати взагалі жодного із препаратів. Натомість пацієнтам, котрі 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, наприклад, доступність ліків та локальні клінічні протоколи [1].

## 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 більше ніж на 60 мс після початку терапії [31, 32].

## Профілактика бактеріальної суперінфекції

Частота емпіричних призначень антибіотиків пацієнтам з COVID-19, особливо в стаціонарі, дуже висока [33]. Лікарів до цього спонукають труднощі диференціальної діагностики з атиповими пневмоніями та страх перед бактеріальною суперінфекцією. Рання бактеріальна коінфекція дійсно була важливим чинником тяжкого перебігу та смертності при історичних пандеміях грипу. Однак при COVID-19 сукупні дані свідчать про набагато менший ризик бактеріальної коінфекції та не підтримують рутинне 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 слід 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 або під час ранньої фази запалення є найраціональнішим (рис.). На цьому ранньому етапі противірусний ефект все 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, які є ключовими у прогресуванні тяжкого 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 та плейотропні механізми азитроміцину зумовили значний інтерес до цього препарату як можливої терапії COVID-19. Його вплив на ранню фазу запалення найкраще підтверджується результатами досліджень та 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, які впливають на інтервал QT, а також серцево-судинних факторів ризику, особливо тоді, коли пропонується використання в першій лінії терапії. Клінічні докази ефективності залишаються неоднозначними, однак через масштаб нинішньої пандемії навіть незначний ефект лікування може реалізуватися в значиме абсолютне зниження захворюваності та смертності від COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Gyselsinck I., 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

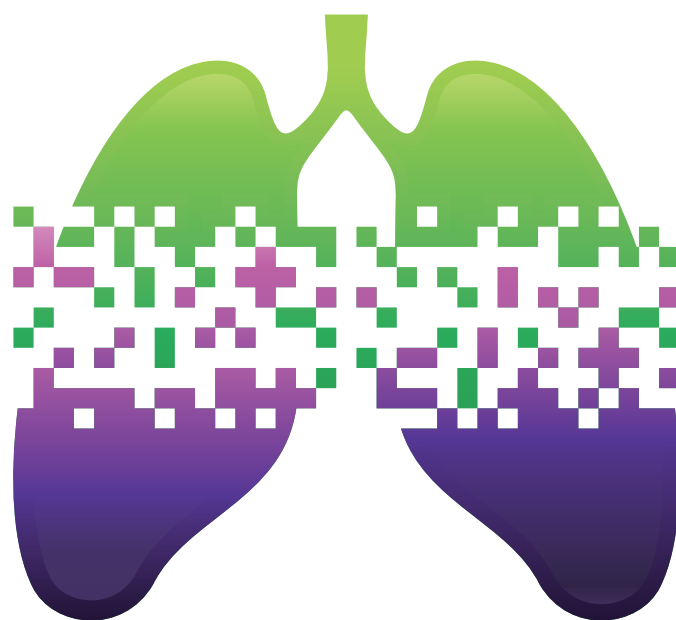


# Зиромин

500  
МГ

## Азитроміцин

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



## АЗИТРОМІЦИН

- ◆ 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, еритроміцину, 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@bionpharma.ua



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

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