

Перспектива створення таблеток для розсмоктування з азитроміцином

Бовдуй В.О., Бобрицька Л.О.

Кафедра заводської технології ліків

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

bovdyi2@gmail.com

Макролідні антибіотики є дивовижним класом препаратів, які поєднують у собі високу антибактеріальну активність, протизапальну, імуномодулювальну дію та добру переносимість з мінімальним спектром побічних явищ.

На початок 90-х років завдяки синтезу нових макролідів з вищою активністю проти респіраторних патогенів, покращеними фармакокінетичними властивостями та меншою вираженістю токсичних, побічних ефектів інтерес до цієї групи антибіотиків зріс. Зараз ми спостерігаємо «ренесанс» макролідів. За походженням розрізняють природні та напівсинтетичні препарати. Хронологія створення макролідів представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Хронологія створення макролідів

Класифікація	Назва	Рік
Природні	Еритроміцин	1952
	Олеандроміцин	1954
	Спіраміцин	1955
	Джозаміцин	1970
	Мідекаміцин	1988
Напівсинтетичні	Рокситроміцин	1987
	Азитроміцин	1988
	Кларитроміцин	1990
	Диритроміцин	1993
	Телітроміцин	2001

Враховуючи їх антибактеріальний спектр дії (табл. 2), з ними пов'язують великі успіхи в боротьбі з найпоширенішими інфекціями. Макроліди входять до стандартів лікування інфекцій дихальних шляхів, починаючи від синуситів, тонзилітів і закінчуючи загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та пневмонією, в поєднанні з іншими препаратами використовуються для лікування хелікобактерної інфекції, захворювань сечостатевої системи [2].

Спектр антимікробної дії макролідів [1]

Грамнегативні бактерії	Грампозитивні бактерії	Атипові збудники	Збудники стійкі до макролідів
<ul style="list-style-type: none"> • <i>H. pylori</i> • <i>Bordetella pertussis</i> • <i>H. influenza</i> (азитроміцин, кларитроміцин) • <i>T. pallidum</i> • <i>M. catarrhalis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>S. aureus</i> (метицилін-чутливі) • <i>S. pyogenes</i> • <i>S. agalactiae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma</i> spp. • <i>Chlamydia</i> spp. • <i>Legionella</i> spp. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter</i> spp. • <i>Enterobacteriaceae</i> spp. • <i>Pseudomonas</i> spp. • <i>Bacteroides fragilis</i>

У світі найчастіше призначають азитроміцин, кларитроміцин, спіраміцин, мідекаміцин, рокситроміцин, джозаміцин, еритроміцин, причому перші два препарати становлять понад 80 % споживання макролідів. І лікарі і пацієнти повною мірою відчули високу дієвість цих ліків [2].

Макроліди відіграють провідну роль у лікуванні патологічних станів, які зумовлені атиповою мікрофлорою. Практично лише вони та певною мірою «респіраторні» фторхінолони здатні пригнічувати мікоплазму, хламідії, легіонели. Клінічний перебіг пневмоній, які спричинені атиповими збудниками, коливається від легкого ступеня, якщо вони асоційовані з *M. pneumoniae*, до дуже тяжкого, якщо вони спричинені *L. pneumoniae*. В цих клінічних ситуаціях макроліди є базисними препаратами, які здатні забезпечити позитивний результат при терапії даного контингенту хворих [2]. Крім антибактеріальної активності всі макроліди зумовлюють протизапальні, імуномодулювальні та мукорегулювальні ефекти, які були відкриті ще наприкінці минулого століття і зараз активно вивчаються.

При інфекціях, які спричинені *P. aeruginosa*, макроліди, в тому числі азитроміцин, руйнують та запобігають утворенню біоплівки, що захищає бактерії від впливу антибіотиків, за рахунок зниження в мембранах бактерій кількості алгінатів, гексози та полісахаридів. Завдяки цьому збільшується проникність мембран бактерій для антипсевдомонадних антибіотиків.

Макроліди – одна з найбезпечніших груп антибіотиків. Вони малотоксичні і зазвичай добре переносяться та дуже рідко спричиняють серйозні побічні реакції. При застосуванні макролідів можливі побічні реакції, які пов'язані з ураженням шлунково-

кишкового тракту, печінки, нервової системи та органів чуття, серцево-судинної системи, алергічні реакції (АР). Клінічні прояви АР при застосуванні антибіотиків досить різноманітні (табл. 3).

Таблиця 3

Клінічні прояви АР на антибіотики [5]

Прояви	Клінічні особливості	Препарати
Анафілаксія	Кропив'янка / ангіоневротичний набряк, бронхоспазм	Пеніциліни, амінопеніциліни, карбапенеми, цефалоспорини, фторхінолони, ванкоміцин
Гематологічні прояви	Гемолітична анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія	Пеніцилін, цефалоспорини, ванкоміцин, рифампіцин, сульфаніламід
Сироваткова хвороба	Лихоманки, кропив'янка, артралгії	Цефаклор, сульфаніламід
Плямисто-папульозна висипка	Дифузні, дрібні макули і папули, розвиваються через кілька днів прийому препарату	Макроліди, пеніциліни, цефалоспорини, фторхінолони, рифампіцин, стрептоміцин, сульфаніламід.
Кропив'янка, ангіоневротичний набряк	Проявляється через декількох хвилин/годин після введення лікарського засобу, є потенціалом для анафілаксії, часто ІgЕ-опосередковане	Всі групи антибіотиків, сульфаніламід.
Васкуліти	Шкірний або вісцеральний васкуліт	Сульфаніламід, пеніциламін
Ураження печінки	Гепатити, холестатична жовтяниця	Сульфаніламід, еритроміцин, протитуберкульозні препарати
Ураження нирок	Інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит	Пеніциліни, сульфаніламід
Синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз	Лихоманка, біль в горлі, втома. Виразки на слизових оболонках.	Макроліди, сульфаніламід

Огляд повідомлень про АР на азитроміцин виявив менше десятка описів клінічних випадків синдрому Стівенса–Джонсона протягом останніх 20 років [4].

Лікарські форми (ЛФ) азитроміцину широко представлені на ринку України. Серед твердих ЛФ у наявності таблетки, вкриті оболонкою, та капсули. Дозування у ЛФ становить 250 мг та 500 мг [3]. Триденний пероральний курс азитроміцину є не тільки безпечним та високоефективним під час лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів, але й несе значну економічну перевагу порівняно з шестиденним курсом.

Дозування антибіотика в розроблювальній лікарській формі розраховували виходячи з загальностановленої середньої терапевтичної дози для дорослих, розділеної на чотири прийоми, що склало 125 мг азитроміцину на одну таблетку.

Таким чином, макролідні антибіотики, зокрема азитроміцин, є унікальними антибактеріальними препаратами, що завдяки високій протимікробній активності мають потужний неантибактеріальний потенціал, який здатен моделювати перебіг не тільки інфекційного процесу, але й корегувати імунологічні, запальні реакції організму. Розробка таблеток для розсмоктування з азитроміцином дозволить забезпечити бактерицидний ефект лікарського препарату в місці локалізації збудника, зберігши антимікробні властивості антибіотика.

Список літератури:

1. Майданник В.Г., Ємчинська Є.О. Клінічні настанови з діагностики та лікування позаликарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини. - К., 2014.- 43 с.
2. Стречунский, Л. С., Козлов, С. Н. Макролидные антибиотики в современной клинической практике [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/intro.shtml>
3. Шкляєв С. А. Вивчення біоеквівалентності як елемента фармацевтичної розробки для лікарського засобу "Азитроміцин", капсули по 500 мг / С. А. Шкляєв, О. О. Кулікова // Фармацевтичний журнал. - 2012. - № 1. - С 49-53 .
4. Sriratanaviriyakul, N. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS) syndrome associated with azithromycin presenting like septic shock: a case report [Text] / N. Sriratanaviriyakul [et al.] // Journal of Medical Case Reports. – 2014. – Vol. 8. – P. 332.
5. Warrington, R. Drug allergy [Text] / R. Warrington, F. Silviu-Dan // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 7 (Suppl. 1). – S. 10.