

Антибактериальные препараты. Макролиды.

Рогожкина Александра

ИБ 17-07

Инфекционные болезни

Макролиды

- Макролиды - антибиотики, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Первый из макролидов - эритромицин, полученный в 1952 г., по сей день широко применяется в клинической практике, наиболее часто - для лечения инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей. Возрастание интереса к макролидам и соответственно расширение сферы их использования произошло в 70 - 80-х годах после открытия таких патогенов, как микоплазмы, хламидии, кампилобактеры и легионеллы. Это послужило одним из стимулов для разработки новых макролидных антибиотиков с улучшенными по сравнению с эритромицином фармакокинетическими и микробиологическими параметрами, а также более благоприятным профилем переносимости.

Классификация

- В настоящее время класс макролидов насчитывает более десяти различных препаратов, которые в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце делятся на 3 группы:

- 1) 14-членные макролиды: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, диритромицин, кларитромицин, флуритромицин;

- 2) 15-членные: азитромицин (является азалидом, так как в кольце имеется атом азота);

- 3) 16-членные: спирамицин, джосамицин, мидекамицин, миокамицин, рокитамицин.

По происхождению макролиды подразделяются на природные, полусинтетические и пролекарства. Последние, представляя собой эфиры, соли и соли эфиров природных макролидов, характеризуются улучшенным вкусом, большей кислотоустойчивостью и более высокой и стабильной биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с исходными продуктами, выпускаемыми в виде оснований.

Структурные особенности определяют прежде всего различия в фармакокинетике препаратов. Кроме того, они обуславливают некоторые нюансы их антибактериальной активности, переносимости и лекарственного взаимодействия. В то же время все макролиды обладают одинаковым механизмом действия и имеют в целом близкие антимикробные спектры. Механизмы развития резистентности микрофлоры к ним также являются сходными

Механизм действия

- Макролиды тормозят синтез белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидилтрансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы. При этом ингибируются реакции транслокации и транспептидации, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи [2]. Связывание с 50S-субъединицами рибосом характерно также для таких антибиотиков, как линкосамиды, стрептограмины и хлорамфеникол, поэтому при сочетании макролидов с этими препаратами между ними возможны конкуренция и ослабление антимикробного эффекта.

Макролиды являются слабыми основаниями, их активность возрастает в щелочной среде (рН 5,5 - 8,5), так как при этом они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки, и резко снижается в кислой среде. Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим. Однако в высоких концентрациях, при относительно низкой микробной плотности и особенно в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, они могут оказывать бактерицидное действие. Такой эффект макролиды проявляют, как правило, против β -гемолитического стрептококка группы А и пневмококка.

Антибактериальная активность

- Эритромицин, являющийся "золотым стандартом" макролидов, обладает высокой активностью против грамположительных кокков, таких как β -гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*), пневмококк (*S. pneumoniae*), золотистый стафилококк (*S. aureus*), исключая метициллинрезистентные штаммы последнего. Он хорошо действует на возбудителя коклюша (*Bordetella pertussis*), палочку дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*), возбудителя эритразмы (*Corynebacterium minutissimum*), моракселлу (*Moraxella catarrhalis*), легионеллы (*Legionella* spp.), кампилобактеры (*Campylobacter* spp.), листерии (*Listeria monocytogenes*), хламидии (*Chlamydia trachomatis*), микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), уреоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*).

Эритромицин умеренно активен против гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*), боррелий (*Borrelia burgdorferi*), возбудителей раневой инфекции при укусах животных (*Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens*) и некоторых бактериоидов, включая *Bacteroides fragilis*. Он практически не действует на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp., поскольку не проникает через клеточную оболочку данных микроорганизмов [3].

Другие макролиды, имея в целом сходство по спектру и выраженности антимикробного действия с эритромицином, обладают некоторыми особенностями.

Фармакокинетика

- **Всасывание**

- После приема внутрь макролиды частично разрушаются под действием соляной кислоты желудка. В наибольшей степени это касается эритромицина и олеандомицина. Повышенную устойчивость к кислоте имеют кишечнорастворимые лекарственные формы и некоторые эфиры, например эритромицина стеарат. Новые макролиды, особенно кларитромицин, также характеризуются более высокой кислотостабильностью.

Существенное влияние на биодоступность макролидов может оказывать пища. Всасывание эритромицина при наличии пищи резко снижается, несколько меньшие изменения всасывания характерны для спирамицина, диритромицина и кларитромицина. Пища замедляет скорость абсорбции рокситромицина и азитромицина, не влияя на ее объем .

Концентрация в крови

- Пиковые концентрации макролидов в сыворотке крови при приеме внутрь и величины, отражающие площадь под фармакокинетической кривой, зависят от вида препарата и дозы. С повышением дозы антибиотика его биодоступность, как правило, увеличивается. Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются при приеме рокситромицина, что можно связывать с его относительно низким тканевым аффинитетом. Самые низкие концентрации в крови характерны для азитромицина, что теоретически может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией.

Важным элементом фармакокинетики макролидов, который отмечается довольно часто, является наличие двух пиков концентрации в крови. Феномен второго пика обусловлен тем, что значительная часть препарата, первично депонированная в желчном пузыре, впоследствии поступает в кишечник и всасывается. У эритромицина величина второго сывороточного пика может превышать уровень первого. При применении азитромицина параллельно второму пику в сыворотке отмечается повторный подъем концентрации в других биологических жидкостях, в частности в лимфе.

При внутривенном введении высокие концентрации макролидов в крови образуются очень быстро. Они превышают уровни, достигаемые при оральном приеме препаратов, так как в данном случае не происходит потерь при всасывании и первичном прохождении антибиотиков через ткани. Как свидетельствуют полученные нами данные, при внутривенном введении эритромицина новорожденным высокие концентрации в крови поддерживаются в течение более длительного периода, чем у детей более старшего возраста [9].

Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы, главным образом с α 1-гликопротеинами. Наибольшим связыванием характеризуется рокситромицин (92 - 96%), наименьшим - спирамицин (10 - 18%).

Распределение

- Все макролидные антибиотики хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы, ткани и среды. По способности проходить через различные гистогематические барьеры (за исключением гематоэнцефалического) макролиды превосходят β -лактамы и аминогликозиды. Достоинством макролидов является способность создавать очень высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Так, тканевые концентрации эритромицина в 5 - 10 раз выше, чем сывороточные. Наиболее высокие тканевые уровни, в 10 - 100 раз превышающие концентрации в крови, характерны для азитромицина. Исключение составляет рокситромицин, концентрации которого в тканях меньше, чем в крови, что, по-видимому, обусловлено высокой степенью связывания препарата с белками плазмы.
- Макролиды накапливаются в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхолегочном секрете, плевральной и перитонеальной жидкости, лимфатических узлах, органах малого таза (включая предстательную железу), причем при воспалении проницаемость препаратов в соответствующий очаг увеличивается. Концентрации макролидных антибиотиков, создаваемые в этих органах и средах, превышают их МПК для основных патогенов.

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации, что имеет важное значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. и др.). Существенным является также то, что макролиды (в большей степени азитромицин и кларитромицин) способны проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфноядерные гранулоциты, и с ними транспортироваться в воспалительный очаг

Метаболизм и экскреция

-
- Макролиды метаболизируются в печени при участии цитохрома Р-450 (изоформа СYP3A4) с образованием как неактивных метаболитов, так и соединений, обладающих антибактериальными свойствами (например, 14-гидроксикларитромицин). Метаболиты выделяются преимущественно с желчью и далее с фекалиями. Почечная экскреция составляет 5 - 10%. Период полувыведения варьирует от 1,5 (эритромицин, джосамицин) до 65 (диритромицин) ч. При нарушении функции почек период полувыведения большинства макролидов (за исключением кларитромицина и рокситромицина) не изменяется, поэтому коррекции режимов дозирования не требуется. При циррозе печени может значительно увеличиваться период полувыведения эритромицина и джосамицина.

Нежелательные реакции

- Макролиды рассматриваются как одна из самых безопасных групп антибиотиков, очень редко вызывающих серьезные нежелательные реакции. Наиболее типичными для макролидов являются реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде болей, тошноты и рвоты, которые чаще возникают при оральном приеме высоких доз препаратов, но могут наблюдаться и при внутривенном введении. Развитие диспептических расстройств наиболее характерно для эритромицина и олеандомицина, что связано с их стимулирующим действием на моторику желудочно-кишечного тракта. Установлено, что данные препараты являются агонистами рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору моторики мотилину. Другие 14-членные макролиды (рокситромицин, кларитромицин), азакиды (азитромицин) и 16-членные препараты (спирамицин, джосамицин) реже вызывают диспептические явления. Нежелательные реакции со стороны нижних отделов кишечника возникают редко, хотя описаны случаи развития диареи.

При длительном применении эритромицина и тролеандомицина может развиваться холестатический гепатит, сопровождающийся желтухой, приступообразными болями в животе, эозинофилией и высоким уровнем печеночных трансаминаз в сыворотке крови. В редких случаях при назначении высоких доз эритромицина и кларитромицина, особенно больным с нарушениями функции почек, наблюдаются обратимые ототоксические реакции, проявляющиеся ухудшением слуха и звоном в ушах.

При внутривенном введении макролидов могут отмечаться тромбофлебиты, факторами риска развития которых являются быстрое введение и высокая концентрация растворов. Возможно развитие суперинфекции (*Candida*, грамотрицательные бактерии) в желудочно-кишечном тракте или

Лекарственные взаимодействия

В процессе биотрансформации 14-членные макролидные антибиотики способны превращаться в нитрозоалкановые формы, которые связываются с цитохромом P-450 и образуют с ним неактивные комплексы. Тем самым макролиды могут тормозить метаболизм в печени других лекарств: {s:4:"ТЕХТ";s:72666:"твенных препаратов, повышая их концентрацию в крови и усиливая не только терапевтические эффекты, но и риск токсичности. Наиболее сильным ингибитором цитохрома P-450 является тролеандомицин. Другие препараты по выраженности такого действия можно расположить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин [12]. Большинство сообщений об имеющем клиническое значение лекарственном взаимодействии макролидов касается эритромицина и кларитромицина. Использование их в сочетании с варфарином, карбамазепином или теофиллином чревато развитием нежелательных реакций, свойственных последним.

Следует избегать одновременного назначения эритромицина (и, возможно, других макролидов) и циклоспорина. При сочетании эритромицина с ловастатином отмечены случаи тяжелой миопатии и рабдомиолиза. Антигистаминные препараты терфенадин и астемизол, а также прокинетики цизаприд противопоказаны больным, принимающим эритромицин или кларитромицин, вследствие высокого риска развития фатальных нарушений сердечного ритма.

Макролиды способны повышать биодоступность дигоксина при приеме внутрь благодаря подавлению микрофлоры толстой кишки (*Eubacterium lentum*), которая инактивирует дигоксин.

Всасывание некоторых макролидов, особенно азитромицина, в желудочно-кишечном тракте может ослабляться при приеме антацидов.

В целом, проблема взаимодействия макролидов с другими лекарственными препаратами является динамично развивающейся областью клинической фармакологии. В ней постоянно появляется новая информация, что связано с расширением контингента пациентов, получающих эти антибиотики.

Препарат	Доза, мг	T _{max} , ч	C _{max} , мг/л	AUC, мг/(ч · л)	T _{1/2} , ч
Азитромицин	500	2 - 3	0,4	6,7	35 - 54
Кларитромицин	500	2 - 3	0,4	18,9	5
Диритромицин	500	4 - 4,5	0,1 - 0,5	1	16 - 65
Эритромицин основание	500	1 - 5	1,9 - 3,8	5,8 - 11,2	1,5 - 2,5
Джосамицин	1000	1	3,8	7,9	1,5 - 2,5
Рокситромицин	150	1 - 3	5,4 - 7,9	53,0 - 81	10,5
	300	1,6	10,8	81	11,3
Спирамицин	3000	5 - 10	1,6 - 2,8	13,6	8/14*

Примечание. T_{max} - время достижения пиковой концентрации в крови, C_{max} - величина пиковой концентрации, AUC - площадь под фармакокинетической кривой, T_{1/2} - период полувыведения.

* При внутривенном введении в дозе 15 - 20 мг/кг.

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Варфарин	Эритромицин	Усиление гипопротромбинемии
	Кларитромицин	
Карбамазепин	Эритромицин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови в 2 - 4 раза, повышение его токсичности
	Кларитромицин	
Циклоспорин	Джосамицин	Увеличение концентрации циклоспорина в крови, повышение его нефротоксичности
	Эритромицин	
	Рокситромицин	
Дигоксин	Джосамицин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска токсичности*
	Эритромицин	
Терфенадин	Эритромицин	Увеличение концентрации антигистаминного препарата в крови,
Астемизол	Кларитромицин	хинидиноподобный

		эффект, высокий риск желудочковых аритмий
Теofilлин	Эритромицин	Увеличение концентрации теофиллина в крови на 10 - 25%, усиление токсического
	Рокситромицин	
	Кларитромицин	действия на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт
Триазолам	Эритромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
Мидазолам	Рокситромицин	
Дизопирамид	Эритромицин	Увеличение концентрации дизопирамида в крови
Алкалоиды спорыньи	Эритромицин	Увеличение концентрации алкалоидов спорыньи в крови, выраженный спазм периферических сосудов с возможной

		ишемией и гангреной конечностей
Метилпреднизолон	Эритромицин	Увеличение AUC метилпреднизолона, возможно пролонгирование его эффекта
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Бромокриптин	Эритромицин	Увеличение AUC бромокриптина

* Взаимодействие не связано с ингибированием цитохрома P-450.
 П р е м а ч е н и е: AUC - площадь под фармакокинетической кривой.

Препарат	Взрослые	Дети
Эритромицин	Внутри: 0,25 - 0,5 г	40 - 50 мг/кг в день в 4 приема
	4 раза в день за 1 ч до еды	(введения)
Спирамицин (ровамицин)	Внутривенно: 0,5 - 1 г 4 раза в день	
	Внутри: 6 - 9 млн МЕ	Внутри: 1,5 млн МЕ
	(2-3 г) в день в 2 приема	на 10 кг массы в день в 2 приема
Джосамицин (вильпрафен)	Внутривенно: 4,5 - 9 млн МЕ	
	в день в 2 введения	
Мидекамицин (макропен-таблетки)*	Внутри: 0,8 - 2 г	30 - 50 мг/кг в день в 3 приема
	в день в 3 приема	
Мидекамицин (макропен-таблетки)*	Внутри: 0,4 г 3 раза в день	
Мидекамицина ацетат (макропен-суспензия)*		Внутри: 50 мг/кг в день в 3 приема
Рокситромицин (рулид)	Внутри: 0,15 г 2 раза в день	5 - 8 мг/кг в день в 2 приема
Кларитромицин (кларид)	Внутри: 0,25 - 0,5 г 2 раза в день	7,5 мг/кг в день в 2 приема

Азитромицин (сумамед)	Внутри: 0,5 г 1 раз в день в течение 3 дней; 1 г однократно (при остром уrogenитальном хламидиозе)	10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней
Диритромицин (динабак)	Внутри: 0,5 г 1 раз в день	

* Мидекамицин (таблетки) и мидекамина ацетат (суспензия) зарегистрированы в России под одним и тем же торговым названием "Макропен".