

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [615.33:577.182.62].035

Аленка Йерман, Йозе Дриновец

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Словения

CLINICAL ASPECTS OF THE USE OF MACROLIDE ANTIBIOTICS

Alenka Jerman, Jozhe Drinovets

Summary

The conclusive evidence in support of the efficacy of macrolide antibiotics against intracellular infection causing pathogens and *Helicobacter pylori* on one side and the development of new macrolide antibiotics (midecamycin, clarithromycin, azithromycin, roxithromycin) on the other reversed the increased interest in this group of antibiotics and revived their popularity. Macrolides present an effective alternative to penicillins in patients with allergy to penicillin. They are characterized by an excellent tissue and body fluids penetration. Following reabsorption, their main route of excretion is through the liver, therefore no reduction in dosage is required in patients with impaired renal function. Compared with erythromycin, the newer macrolides possess a more favorable pharmacokinetic profile and are associated with less side effects. In the near future, not only further development of new forms of macrolide antibiotics may be expected but also a proof of their efficacy against various pathogens in a range of clinical conditions.

Резюме

Благодаря доказанной эффективности макролидных антибиотиков против внутриклеточных возбудителей инфекции и микроорганизма *Helicobacter pylori*, а также появлению новых макролидных антибиотиков (мидекамицина, кларитромицина, азитромицина, рокситромицина), увеличился интерес к ним и восстановилось их значение. Макролиды представляют собой эффективную замену пенициллинам у больных с аллергией к ним. Важным свойством макролидов является отличное проникновение в ткани и жидкости организма. После реабсорбции они выделяются в основном через печень, поэтому необходимости в снижении доз вследствие уменьшения функции почек нет. Новейшие макролиды обладают, в сравнении с эритромицином, более выгодной фармакокинетикой и вызывают меньше побочных явлений. В ближайшем будущем можно ожидать, наряду с появлением новых макролидов, также подтверждение их эффективности при различных клинических состояниях и различных возбудителях.

Введение

Антибиотики из группы макролидов применяются уже почти сорок лет и относятся к самым безопасным противомикробным препаратам [1]. Основным показанием к их применению является лечение инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, кожных покровов и подкожной ткани, особенно у детей и взрослых с аллергией к бета-лактамам антибиотикам, и инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами и атипичными возбудителями, например микоплазмами [2]. В соответствии с определением Вудварда в 1957 г. макролиды являются липофильными молекулами, для которых характерно основное

лактонное кольцо, содержащее от 12 до 16 атомов с небольшим количеством двойных связей или без них и без атомов азота. Более широкое понятие макролидов включает в себя так же азалиды (азитромицин), содержащие в лактонном кольце атом азота. Классификация макролидов по строению представлена на рис. 1 [2,3].

В последнее время интерес к макролидам снова возрос. Причиной является развитие соединений, которые по сравнению с более старыми соединениями характеризуются большей эффективностью против грамположительных, грамотрицательных и внутриклеточных микроорганизмов (мидекамицина ацетат), более инте-

Эффективность различных макролидов против микоплазм (МИК в мг/л)

Антибиотик	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
эритромицин	0,008—0,03	>32	0,12—2
рокситромицин	0,008—0,03	8—>64	0,06—1
мидекамина ацетат	0,004—0,03	0,008—0,12	0,003—0,25
klarитромицин	0,002—0,008	8—64	0,015—0,25
азитромицин	<0,002—0,004	2—16	0,12—1

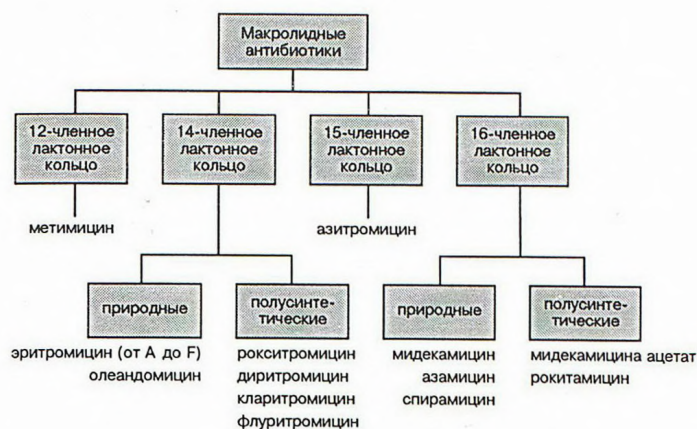


Рис.1. Классификация макролидных антибиотиков по строению.

ресными фармакологическими свойствами (азитромицин), эффективность против микроорганизма *Helicobacter pylori* (кларитромицин) и более низкой токсичностью. В отличие от большинства других антибиотиков макролиды достигают больших концентраций в тканях и внутри клеток [4].

Микробиология

Макролиды действуют прежде всего на грамположительные бактерии (стрептококки, стафилококки, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium*), на некоторые грамотрицательные бактерии (*Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*), на внутриклеточные возбудители (хламидии, микоплазмы, легионеллы) и спирохету *Borrelia burgdorferi* [5].

Ацетат мидекамина является единственным макролидом, эффективным против бактерии *Mycoplasma hominis*. На *Haemophilus influenzae* макролиды оказывают сильное действие *in vivo*, хотя их действие *in vitro*, за исключением азитромицина, менее сильно.

Эффективность разных макролидов против некоторых бактерий приведена в табл.1—3 [6, 7].

Макролиды ингибируют синтез белков в бактерии на уровне рибосом.

У грамположительных микроорганизмов причиной устойчивости к макролидам может быть строение рибосом, а у грамотрицательных бактерий устойчивость возникает, вероятно, в результате невозможности проникновения макролидов через их клеточную стенку [8].

Грамположительные кокки, устойчивые к эритромицину, устойчивы также ко всем остальным макролидам, имеющим 14-звеневое и 15-звеневое кольцо. Макролиды с 16-звеневым кольцом обладают несколько более слабой эффективностью против чувствительных к эритромицину грамположительных кокков, однако они эффективны также против тех микроорганизмов, которые индуцировано устойчивы к эритромицину [9].

Макролидным антибиотикам обычно приписывается бактериостатическое действие. Это кажется действительным для маленьких концентраций в испытаниях *in vitro*. Однако обнаружено, что макролиды в больших концентрациях действуют бактерицидно. Эффект макролидов в основном ограничивается действием на быстро делящиеся клетки [3,10].

Таблица 1

Минимальные ингибирующие концентрации макролидов (МИК в мг/л)

Антибиотик	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
эритромицин	0,06—0,25	0,01—0,06	0,008—0,03	0,06—1	0,06—1	0,12—0,25
рокситромицин	0,06—0,25	0,03—0,06	0,008—0,03	0,12—1	0,25—4	0,12—0,25
кларитромицин	0,03—0,25	<0,01—0,03	0,008—0,03	0,06—0,5	0,12—2	0,03—0,06
диридрицилин	0,06—0,25	0,01—0,06	0,03	0,5—4	0,12—1	0,25—0,5
азитромицин	0,06—0,50	0,03—0,12	0,01—0,03	0,03—0,06	0,03—0,5	0,25
йозамицин	0,5—1	0,06—0,25	0,06—0,5	0,25—2	0,03—2	0,5—2
спирамицин	1—4	0,06—0,12		0,25—2	0,25—2	0,25—2
рокитамидин	0,25—1	0,12—0,25		0,12—1	0,12—2	0,25—1
мидекамина ацетат	0,5—2	0,06—1		0,5—>4	0,5—4	0,5—1
мидекамин	0,25—4	0,12—1				

Таблица 3

Эффективность различных макролидов против хламидий и легионелл (МИК в мг/л)

Антибиотик	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Legionella spp.</i>
эритромицин	0,06	0,06	0,25—2
рокситромицин	0,25	0,03	0,03—0,25
мидекамицина ацетат	0,5	0,06	0,06—0,5
klarитромицин	0,007	0,007	<0,03—0,06
йозамицин	0,25	0,03	
азитромицин	0,5	0,125	0,06—0,5
спирамицин	4,0	0,5	

Для макролидных антибиотиков характерно синергическое действие с иммунной системой. Они концентрируются в фагоцитах и повышают чувствительность бактерий к фагоцитозу и внутриклеточное уничтожение бактерий в фагоцитах [11].

Клиническая фармакология

В табл.4 приведены самые важные фармакокинетические данные о макролидах у здоровых взрослых. Всасывание макролидов после перорального приема и их судьба в организме представлены на рис.2 [4]. Макролиды отличаются чрезвычайно хорошим проникновением в ткани и жидкости организма. Исключение представляет спинномозговая жидкость. В тканях макролиды достигают, как правило, больших концентраций, чем в сыворотке, за исключением рокситромицина, достигающего в сыворотке и тканях сопоставимых концентраций. Большие концентрации достигаются макролидами в аденоидной и тонзиллярной тканях, куда они проникают медленнее, в выделениях среднего уха, околоносовых пазухах и бронхах. По сравнению с концентрациями, достигаемыми во внеклеточной жидкости, внутриклеточные концентрации макролидов в 90—123 раза больше в альвеолярных макрофагах, в 4—12 раз больше в клеточных культурах



Рис.2. Всасывание макролидных антибиотиков после перорального приема и их судьба в организме.

разных тканей человеческих органов и в 10—13 раз больше в нейтрофильных лейкоцитах [5]. Самое большое (внутриклеточное) накопление субстанции в тканях отмечено у азитромицина, который, однако, не достигает терапевтически эффективных концентраций в плазме крови [12].

Макролиды в основном выделяются в активном виде желчью, в результате чего отмечаются большие концентрации в кале [4,13]. В ходе перитонеального диализа и гемодиализа сывороточные концентрации макролидов значительно не уменьшаются. Период полувыведения эритромицина в сыворотке у больных на гемодиализе сходен с периодом полувыведения у больных с нормальной функцией почек, вследствие чего нет необходимости в снижении дозы. Применение доз меньше стандартных рекомендуют больным, страдающим тяжелым нарушением функции почек. Эритромицин проникает в материнское молоко.

Таблица 4

Некоторые параметры, полученные в исследованиях сывороточных концентраций макролидов ($\pm$ с.о.)

Антибиотик	Доза, мг	t_{max} , ч	c_{max} , мг/л	$t_{1/2}$, ч	AUC, мг.ч/л
эритромицина стеарат	500	$1,2 \pm 0,6$	$2,1 \pm 1,2$	$1,6 \pm 0,4$	$7,3 \pm 3,9$
мидекамицина ацетат	600	0,66	2,38	1,27	4,86
рокситромицин	150	$1,9 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,7$	$10,5 \pm 1,4$	81 ± 10
klarитромицин	400	$1,9 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,1$	
диритромицин	500	$3,9 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,1$	от 20 до 50	$1,0 \pm 0,2$
азитромицин	500	(1,7)	0,4	от 11 до 14	3,4
спирамицин	2000	$3,1 \pm 0,5$	$3,1 \pm 1,9$	$3,8 \pm 3,0$	$8,5 \pm 3,0$
йозамицин	1000	0,72	3,78	1,24	7,92

Клинические показания, принятые для применения макролидов

I. Стандартное лечение

1. Инфекции, вызываемые бактериями *Mycoplasma pneumoniae*
Legionella spp.
Campylobacter spp.
Bordetella pertussis
2. Уничтожение микро-организма *Corynebacterium diphtheriae*
3. Угри, инфекции мягких тканей и кожи, воспаление среднего уха, бронхит и заболевания, передаваемые половым путем, особенно если возбудителем является хламидия.

II. Альтернативные антибиотики для больных с аллергией к пенициллинам и для больных с негоспитальными инфекциями дыхательных путей

III. Пробное применение эритромицина вследствие его агонистического действия на мотилин

П р и м е н е н и е
в к л и н и ч е с к о й п р а к т и к е

Показания к клиническому применению макролидов приведены в табл.5 [14,15]. Эритромицин является одним из наиболее тщательно изученных макролидов.

Помимо основных показаний его можно с пользой применять для предотвращения острой ревматической атаки у лиц с аллергией к пенициллинам. То же самое относится и к профилактике бактериального эндокардита. Комбинированное лечение эритромицином и аминогликозидами значительно уменьшает частоту инфицирования ран при колоректальных вмешательствах [8]. Эритромицин в противоположность другим макролидам чаще вызывает гепатит и диарею. Вследствие прокинетического (мотилиномиметического) эффекта его действие исследовали у диабетиков, страдавших атонической гастроэнтеропатией, после проведения панкреатодуоденэктомии, и у больных гатроэзофагеальным рефлюксом [1,16].

Мотилиномиметическое действие проявляют все макролиды, имеющие 14- и 15-звеньевое кольцо, между тем как макролиды с 16-звеньевым кольцом (мидекамицин, мидекамецин ацетат, спирамицин, рикамицин) таким действием не обладают и не вызывают сокращений в пищеварительном тракте [1].

Относительно кларитромицина доказано, что в комбинации с омепразолом эффективно уничтожает *H. pylori*. Остальные макролиды до этого времени не применялись, то есть не доказана их эффективность, сопоставимая с эффективностью кларитромицина [17, 18,19].

За прошедшие несколько лет с азитромицином проведены обширные исследования. Он отличается чрезвычайно выгодным для больного длительным периодом полувыведения, обеспечивающим одноразовый суточный прием и кратковременное лечение, однако

Побочные эффекты макролидных антибиотиков

Ожидаемые и доказанные эффекты	Необычные и редкие или спорные эффекты
Пищеварительные (боли в животе, метеоризм, диарея и умеренная тошнота со рвотой)	Гипертрофический пилоростеноз
Аллергические(реакции на коже)	Болезнь Шенлейна—Геноха
Гепатотоксические (холестатический гепатит)	Психиатрические осложнения
Ототоксичные (шум в ушах и проходящая глухота)	Гипотермия
Местное раздражение (после парентерального введения)	Ухудшение миастении
	Иммунологическая гемолитическая анемия
	Рано или поздно появляющаяся сверхчувствительность
	Астма (ингаляционный спирамицин)
	Внезапная почечная недостаточность
	Интерстициальный нефрит
	Острый панкреатит
	Язвенный эзофагит
	Желудочковая пароксизмальная тахикардия
	Спастическая непроходимость кишечника
	Псевдомембранозный колит

его применение может быть все еще проблематично из-за маленькой сывороточной концентрации и много-недельного или многомесячного накопления в клетках, в том числе и половых [20,21,22].

Мидамецин и мидамецина ацетат подвергались обширным исследованиям в Японии и Италии. Согласно результатам исследования побочные явления оказались менее частыми и более слабыми по сравнению с эритромицином. Мидамецина ацетат является наиболее эффективным макролидом для лечения инфекций, вызываемых микоплазмами и уреаплазмами[13].

Побочные явления, вызванные применением макролидных антибиотиков, приведены в табл.6 и 7 [1].

Данные о гепатотоксическом потенциале различных макролидных антибиотиков [1]

Значительный	Незначительный	Несущественный или отсутствующий
тролеандомицин эритромицин	йозамицин мидекамицин мидекамецина ацетат флуэритромицин кларитромицин рокситромицин	спирамицин рокитрамицин диритромицин азитромицин

В ы в о д ы

1. Макролиды относятся к самым безопасным антибиотикам и широко применяются в развитых странах.
2. Доказана очень высокая эффективность макролидов в уничтожении внутриклеточных возбудителей инфекций, в том числе хламидий, легионелл, микоплазм и уреаплазм. Они представляют собой эффективную замену пенициллинам у больных с аллергией к ним.
3. Новые макролиды реже вызывают гепатит и пищеварительные расстройства и они эффективны против микроорганизма *Helicobacter pylori*.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials // Drug Safety.— 1993.— Vol.9.— P.346—364.
2. Bryskier A., Agouridas C., Chantot J.F. Structure and activity // Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H. Eds. The New Macrolides, Azalides, and Streptogramins. New York: Marcel Dekker, 1993.— P.3—11.
3. Mazzei T., Mini E., Novelli A., Periti P. Chemistry and mode of action of macrolides // J. Antimicrob. Chemother.— 1993.— Vol.31, Suppl.C.— P.1—9.
4. Williams J.D., Sefton A.M. Comparison of macrolite antibiotics // Ibid.— P.11—26.
5. Auckenthaler R.W., Zwahlen A., Waldvogel F.A. Macrolides // Peterson P.K., Verhoef J. The Antimicrobial Agents Annual / 1.— Amsterdam: Elsevier, 1986.— P.115—126.
6. Acar J.F., Goldstein F.W. In vitro activity against gram-positive and gram-negative bacteria // Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H. Eds. The New Macrolides, Azalides, and Streptogramins.— New York: Marcel Dekker, 1993.— P.13—24.
7. Ridgway G.L. Current Challenges in the Global Anti-infectives.— London: London Press Centre, 1993.— P.1—21.
8. Calia F.M. Erythromycin // Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. Eds. Infectious Diseases.— Philadelphia: Saunders, 1992.— P.223—231.
9. Hamilton-Miller J.M.T. In-vitro activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides against gram-positive cocci // Antimicrob. Chemother.— 1992.— Vol.29.— P.141—147.

10. Wiley P.F. Macrolide antibiotics // Kuemmerle H.P., Diakos G.K., Jeljaszewicz J., Spizy K.H., Umerzawa H. Eds. Clinical Chemotherapy — Antimicrobial Chemotherapy.— Stuttgart: Thieme, 1983.— P.163—176.
11. McDonald P.J., Prull H. Macrolides and the immune system // Scand. J. Infect. Dis.— 1992.— Vol.83, Suppl.— P.34—40.
12. Peters D.N., Friedel H.A., McTavish D. Azithromycin — A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy // Drugs.— 1992.— Vol.44.— P.750—799.
13. Holliday S.M., Faulds D. Miacamycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // Ibid.— 1993.— Vol.46.— P.720—745.
14. Adam D. Clinical use of the new macrolides, azalides, and streptogramins in pediatrics // J. Chemother.— 1992.— Vol.4.— P.371—375.
15. Reese R.E., Betts R.F. A Practical Approach to Infectious Diseases. 3-rd Ed.— Boston: Little Brown, 1991.— P.964—968.
16. Peeters T.L. Erythromycin and other macrolides as prokinetic agent // Gastroenterology.— 1993.— Vol.105.— P.1886—1899.
17. Okamoto S., Haruma K., Uemura N., Sanuki E., Kawaguchi K., Inoue K., Sumii K., Kajiyama G. Study of eradication of *Helicobacter pylori* by the combination of roxithromycin, bismuth subnitrate, and omeprazole // Einhorn J., Nord C.E., Norrby S.R. Eds. Recent Advances in Chemotherapy.— Washidton: American Society for Microbiology, 1993.— P.233—233.
18. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // Drugs.— 1992.— Vol.44.— P.117—164.
19. Peterson W.L., Graham D.Y., Marshall B., Blaser M.J. et al. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized, double-blind trial // Am. J. Gasroenterol.— 1993.— Vol.88.— P.1860—1864.
20. Rodvold K.A., Piscitelli S.C. New oral macrolide and fluoroquinolone antibiotics. An overview of pharmacokinetics, interactions, and safety // Clin. Infect. Dis.— 1993.— Vol.17, Suppl.I.— P.S192—S199.
21. Foulds G., Johnson R.B. Selection of dose regiments of azithromycin // J. Antimicrob. Chemother.— 1993.— Vol.31, Suppl.E.— P.39—40.
22. Neu H.C. Clinical use in adults // Neu H.C. et al. Eds. The New Macrolides, Azalides, and Streptogramins.— New York: Marcel Dekker, 1993.— P.85—94.

Паступила 23.06.96.