

© Амиров Н.Б., Визель А.А., 2012
УДК 577.182.62

МАКРОЛИДЫ В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

НАИЛЬ БАГАУВИЧ АМИРОВ, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Реферат. В статье рассматриваются антибиотики группы макролидов, показания к назначению макролидов, особенности применения.

Ключевые слова: макролиды, антибиотики.

MACROLIDES IN TREATMENT OF DIFFERENS BACTERIAL INFECTION

N.V. AMIROV, A.A. VIZEL

Abstract. The article deals with macrolide antibiotics, indications for macrolides, application features.

Key words: macrolides, antibiotics.

В борьбе с различными инфекционными бактериальными заболеваниями первое место принадлежит антибиотикам.

В переводе с греческого слово «антибиотики» означает «против жизни» [2]. В медицинской практике антибиотическими препаратами называют вещества природного либо полусинтетического происхождения, которые обладают свойством подавлять рост некоторых живых клеток.

В настоящее время известно более шести тысяч антибиотиков различных групп. Однако только не более 8—10% из них являются эффективными и безопасными при лечении различных инфекций человека [3].

Макролиды — одна из групп антибиотических препаратов, которые достаточно широко применяются для лечения инфекционных заболеваний в пульмонологии, гастроэнтерологии, нефрологии и других отраслях медицины.

Классификация макролидов		
14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
Полусинтетические		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамина ацетат
Рокситромицин		

Представителей этой группы антибиотиков принято считать самыми безопасными антибактериальными препаратами.

Отличительной чертой этих препаратов является то, что данная группа практически не вызывает аллергии, как, к примеру, это часто отмечается после приема антибиотиков группы пенициллина или цефалоспоринов.

Макролиды не только безопасны, но и достаточно эффективны [6, 7, 8]. Им присущ высокий потенциал

антимикробной активности, а также внутриклеточное фармакокинетическое действие, которое дает возможность намного легче переносить их воздействие на макроорганизм.

Самым первым антибиотиком группы макролидов стал эритромицин. Через 3 года были выпущены еще два препарата — спирамицин и олеандомицин.

На сегодняшний день в арсенале врача имеются более современные антибиотики данной группы: рокситромицин, джозамицин, азитромицин, кларитромицин и некоторые другие.

Большинство макролидов получают благодаря штаммам бактерий, главным образом, актиномицетов и стрептомицетов.

Из подобных веществ больше известны олеандомицин, эритромицин.

Подобные макролиды получают из культуральных фильтратов посредством экстракции органических растворителей и очищают хроматографическими способами. Существуют также подобные вещества, которые получают посредством бактерий, после чего их модифицируют биохимическим или химическим способом, например триацетилолеандомицин. Химический синтез данных веществ похожий на тот, какой осуществляют бактерии, очень труден. Макролидные антибиотики останавливают рост грамположительных пенициллинрезистентных микоплазм и стафилококков, грамотрицательных спирохет и кокков.

Фармакокинетика макролидов. В желудочно-кишечном тракте (ЖК) макролиды всасываются поразному, так как весь процесс непосредственно зависит от типа препарата, лекарственной формы и наличия пищи. Наличие пищи в ЖКТ сильно снижает биодоступность эритромицина, в меньшей степени снижается биодоступность азитромицина, рокситромицина и мидекамина. Наличие пищи в ЖКТ в основном не воздействует на биодоступность джозамицина, кларитромицина, спирамицина.

Макролиды — это тканевые антибиотики, поскольку их концентрация в сыворотке крови мала и неодинакова у различных лекарств. Повышенные сывороточные концентрации наблюдаются у рокситромицина, затем у кларитромицина, а самые низкие — у азитромицина.

Данные препараты в различной степени соединяются с белками плазмы крови. Самое высокое связывание с белками плазмы происходит у рокситромицина (более 90%), самое низкое — у спирамицина (менее 20%). Макролиды при приеме внутрь благополучно распределяются в организме человека, формируя повышенные концентрации в различных тканях и органах (это относится и к предстательной железе), а также при воспалении. В этом случае макролиды проникают внутрь клеток и формируют высокие внутриклеточные концентрации. Не так хорошо макролиды проникают через гематоофтальмический и гематоэнцефалический барьеры. Однако они проникают через плаценту и всасываются в грудное молоко.

Метаболизируются данные вещества в печени посредством микросомальной системы цитохрома P-450, метаболиты в основном выходят преимущественно с желчью. Один из метаболитов кларитромицина имеет выраженную антимикробную активность, почечная экскреция равна 5—10%. Срок полувыведения лекарства находится в пределах 55 ч. При почечной недостаточности у множества макролидов (помимо кларитромицина и рокситромицина) данный параметр не изменяется. При циррозе печени вероятно сильное увеличение срока полувыведения эритромицина и джозамицина.

Сравнительная активность макролидов

Первое поколение макролидов оказалось довольно действенным в отношении грамположительных микроорганизмов, по силе антимикробного воздействия они не уступают мощности природного пенициллина. Отличительным свойством данных антибиотиков стало то, что к ним оказались чувствительны различные грамположительные микроорганизмы, не чувствительные к пенициллину, тетрациклину и т.д. Из-за этих свойств макролиды в борьбе с инфекциями отнесены в разряд резервных антибиотиков. Возникновение новых поколений этих лекарств только усилило позицию данной фармакологической группы антибактериальных препаратов. Тем не менее это не говорит о полном отказе от применения всем хорошо известного в клинических условиях эритромицина. Эритромицин до сих пор продолжает оставаться пригодным к использованию в отношении большого количества видов микроорганизмов [9].

Особо важным становится выбор макролидных антибиотиков, принимая во внимание возбудитель, особенности клинических проявлений и хода болезни. Особенностью макролидных препаратов первого поколения стала недостаточная результативность в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе грибов, бруцелл, нокардий. Новые поколения этих лекарств более результативны в борьбе против грамотрицательных микроорганизмов.

Некоторые особенности применения макролидов

Эритромицин обычно влияет на состояние желудочно-кишечного тракта, может вызывать тошноту и рвоту, а при больших дозах и боли в желудке. В таких случаях больше подходят новые макролиды (рокситромицин, азитромицин, а особенно кларитромицин,

который является наиболее активным при лечении инфекций ЖКТ). Они лучше всасываются и активны в отношении гемофильной палочки, обладают более продолжительным сроком полувыведения.

В наше время новые макролиды становятся эффективной заменой эритромицину, особенно при его непереносимости или неэффективности. Макролидные препараты обычно применяются при пенициллин-резистентных стафилококковых заболеваниях, микоплазменной инфекции, аллергии к пенициллину, легионеллезной и риккетсиозной инфекции. При внебольничных пневмониях макролиды являются антибиотиками первого ряда, а при тяжелом течении — в сочетании с β-лактамами.

Большой интерес представляет азитромицин. С одной стороны, это один из безопасных макролидов, опыт применения которого при бронхолитах исчисляется месяцами. В последние годы он изучен в трансплантологии, где проявил себя как эффективное средство, предупреждающее развитие тяжелого бронхообструктивного синдрома. Применение азитромицина при бронхиальной астме позволяет рассматривать его как антибактериальное средство в терапии внутриклеточных патогенов, но в то же время и как препарат, обладающий иммуномодулирующим действием.

Показания к применению макролидов

Наиболее часто пациентам назначают макролиды при лечении внебольничной пневмонии, обострении хронического бронхита, при инфекциях верхних дыхательных путей, синусите, ангине, а также при существующей непереносимости пенициллинов и цефалоспоринов.

Эритромицин — это антибиотик, который следует принимать при легионеллезе, с целью профилактики острой ревматической лихорадки (при невозможности применения пенициллина), деконтаминации кишечника перед началом колоректальных операций.

Кларитромицин также используют для терапии и профилактики оппортунистических заражений при СПИДе, вызванных некоторыми атипичными микобактериями, при инфекциях кожи и мягких тканей, а также для эрадикации *Helicobacter pylori* при болезнях ЖКТ (кларитромицин входит в схемы эрадикационной терапии).

Кларитромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом. По сравнению с эритромицином он обладает повышенной кислотостабильностью и улучшенными антибактериальными и фармакокинетическими свойствами. Важной особенностью кларитромицина является образование в организме активного метаболита — 14-гидроксикларитромицина, который также обладает антибактериальной активностью. В отношении многих возбудителей кларитромицин и его метаболит проявляют аддитивный эффект, а в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella spp.* — синергидный. Как считают некоторые исследователи, кларитромицин оказывает «сбалансированный» антибактериальный эффект, проявляя активность против патогенов, как с вне-, так и с внутриклеточной локализацией. В то же время другой макролид — азитромицин хорошо действует на внутриклеточные патогены, но слабее на микроорганизмы, находящиеся во внеклеточной среде, а амоксициллин (как и другие β-лактамы) оказывает влияние только на внеклеточно локализирующуюся микрофлору.

Кларитромицин является высокоэффективным макролидным антибиотиком, который может применяться как внутрь, так и парентерально. Он имеет следующие преимущества перед эритромицином:

- устойчивость в кислой среде;
- более стабильные показатели биодоступности, не зависящие от пищи;
- меньшая кратность приема (1—2 раза в день, в зависимости от лекарственной формы);
- эффективность против атипичных микобактерий.

Одним из важных свойств кларитромицина является его способность влиять на биопленки, образуемые такими микроорганизмами, как синегнойная палочка, стафилококк, стрептококк. Это делает данные патогены уязвимыми для других антибиотиков в присутствии кларитромицина. Кроме того, этот макролид способен тормозить репликацию вирусов гриппа А, а также улучшать свойства мокроты (это снижает потребность в мукоурегуляторах).

Спирамицин используют для терапии токсоплазмоза, в частности у беременных женщин.

Джозамицин также может применяться при лечении различных болезней дыхательных путей (в том числе и внебольничных пневмоний), инфекций мягких тканей и др.

Допускается использование джозамицина во время беременности и во время вскармливания грудью по показаниям.

Все макролиды рекомендуется принимать внутрь.

Положительными моментами в пользу выбора назначения кларитромицина, спирамицина, рокситромицина, мидекамицина и джозамицина перед эритромицином являются более качественная фармакокинетика (кларитромицин и 14-ОН-метаболит хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма), лучшая переносимость и меньшая кратность употребления [10]. Позитивные результаты многих контролируемых клинических исследований дают возможность более широко использовать кларитромицин при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей у взрослых и детей.

Эффективность кларитромицина при обострении хронического бронхита и внебольничной пневмонии показана и в наших работах еще в 2001 г. [1, 4, 5].

Безусловно, дозировка кларитромицина 500 мг с интервалом в 12 ч в лечении респираторных инфекций является наиболее рациональной. Относительно недавно появилась новая, пролонгированная форма кларитромицина, которая может назначаться один раз в сутки из-за матричной структуры таблетки, которая позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в течение 24 ч.

Кларитромицин представляет особый интерес для терапии урогенитальных инфекций, вызываемых внутриклеточными микроорганизмами, так как эффективно сочетает в себе способность создавать наиболее оптимальные подавляющие концентрации для этих патогенов и почечный путь выведения. Это единственный макролид, который выводится преимущественно с почками, что позволяет ему достигать наиболее высоких концентраций в органах и тканях мочеполового тракта. Кларитромицин сравнительно недавно начал широко и успешно применяться для лечения урогенитального хламидиоза и микоплазмозов. Кроме того, по кларитромицину была получена внушительная доказательная база, свидетельствующая о его положительном

влиянии на гуморальный и клеточный иммунитет, и о ряде противовоспалительных свойств, близких к тем, которыми обладают НПВС.

Следует помнить, что макролиды проходят через плаценту, всасываются в грудное молоко.

Побочные действия. Данные препараты неплохо переносятся и являются одной из самых безвредных групп противомикробных лекарств.

Группа макролидов подразделяется на природные антибиотики (олеандомицин, эритромицин, спирамицин и др.) и полусинтетические препараты (азитромицин, рокситромицин, кларитромицин и др.).

Базой химической структуры данных препаратов является лактонное кольцо, которое состоит у разных антибиотиков из 14—16 атомов углерода. К лактонным кольцам прикреплены разнообразные заместители, сильно воздействующие на качество отдельных соединений. Главной особенностью полусинтетических макролидов стали более качественные фармакокинетические свойства при повышенной (широкого спектра) антибактериальной активности. Они отлично всасываются и образуют в крови и тканях долго сохраняющуюся высокую концентрацию, что помогает уменьшить количество приемов в день до одного или двух раз, снизить длительность курса, периодичность и выраженность побочных явлений. Они результативны при инфекциях дыхательных путей, болезнях половых органов и мочевыводящих путей, мягких тканей, кожи и при прочих болезнях, которые возникли из-за инфицирования грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, атипичных бактерий, разных анаэробов.

В настоящее время данные препараты бывают 14-, 15- и 16-членные. Всего известно четырнадцать препаратов, из них в России зарегистрировано и продается восемь представителей данного класса антибиотиков.

Включение в лактонное кольцо атома азота вызвало синтез азалидов, т.е. более активных в отношении грамотрицательных бактерий на фоне эритромицина и выделения азалидов в новый класс антибиотиков, не похожих на макролиды.

Одна из новейших разработок — кларитромицин пролонгированного высвобождения. Особенность этого препарата — матричная структура таблетки, которая позволяет кларитромицину постепенно высвобождаться в двенадцатиперстной кишке, а затем всасываться в тонком кишечнике. Пролонгированный препарат кларитромицин успешно прошел испытания и зарегистрирован в США. Новый препарат позволяет пациенту принимать кларитромицин один раз в день, что повышает комплаентность и эффективность терапии. Из-за сниженных пиковых концентраций препарата его переносимость заметно улучшилась. Количество жалоб на побочные эффекты пролонгированной лекарственной формы кларитромицина меньше, чем на обычный препарат. Пролонгированный кларитромицин выпускается в дозе 500 мг, что позволяет одной таблетке заменить два приема препарата по 250 мг, а двум таблеткам одновременно — заменить два приема в день 500 мг обычного кларитромицина.

Особенности применения макролидов при некоторых состояниях

Беременность. Данных, доказывающих безвредность кларитромицина, рокситромицина и мидекамицина для плода, не существует, поэтому их не советуют принимать в период беременности.

Эритромицин, спирамицин, азитромицин, джозамицин отрицательного воздействия на плод не имеют, и поэтому их можно принимать беременным женщинам.

Кормление грудью. Большинство макролидов всасываются в грудное молоко (по азитромицину сведений не имеется). Сведения о безопасности для малыша, которого кормят грудным молоком, существуют лишь для эритромицина. Использование остальных макролидов женщинам, которые кормят грудью, следует максимально сократить.

Педиатрия. Сведения о вреде или пользе кларитромицина для детей до полугода не известны. Срок полувыведения рокситромицина у малышек может быть повышен до 20 ч.

Герiatrics. Каких-либо запретов для использования макролидов людям пожилого возраста не выявлено, но следует помнить тот факт, что вероятны возрастные изменения в функции печени и почек, а также имеется высокий риск ухудшения слуха при использовании эритромицина.

Нарушение функции почек. При уменьшении клиренса креатинина менее 30 мл/мин срок полувыведения кларитромицина способен подняться до 20 ч, а его активный метаболит — до 40 ч. Срок полувыведения рокситромицина способен увеличиться до 15 ч при понижении клиренса креатинина до 10 мл/мин. В подобных случаях может понадобиться изменение режима дозирования подобных макролидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амиров, Н.Б.* Диагностика и комплексная медикаментозно-лазерная терапия пневмоний / Н.Б. Амиров, А.А. Визель. — Казань: Медицина, 2002. — 108 с.
Amirov, N.B. Diagnostika i kompleksnaja medikamentozno-lazernaja terapija pnevmonij / N.B. Amirov, A.A. Vizel'. — Kazan': Medicina, 2002. — 108 s.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii / pod red. L.S. Strachunskogo, Ju.B. Belousova, S.N. Kozlova. — Smolensk: MAKMAX, 2007. — 464 s.
3. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — 1008 с.
Racional'naja antimikrobnaja farmakoterapija: rukovodstvo dlja praktikujuvih vrachej / pod obshch. red. V.P. Jakovleva, S.V. Jakovleva. — M.: Litterra, 2003. — 1008 s.
4. *Амиров, Н.Б.* Оценка клинической эффективности кларитромицина при обострении хронического бронхита и внебольничной пневмонии / Н.Б. Амиров, А.А. Визель, Р.Ф. Хамитов [и др.] // Человек и лекарство: VIII Рос. нац. конгресс. — М., 2001. — С.124.
Amirov, N.B. Ocenka klinicheskoj jeffektivnosti klaritromicina pri obostrenii hronicheskogo bronhita i vnebol'nichnoj pnevmonii / N.B. Amirov, A.A. Vizel', R.F. Hamitov [i dr.] // Chelovek i lekarstvo: VIII Ros. nac. kongress. — M., 2001. — S.124.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничных пневмоний у взрослых: монография / Р.Ф. Хамитов, А.А. Визель, Н.Б. Амиров [и др.]. — Казань, «Orange-k», 2011. — 98 с.
Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju vnebol'nichnyh pnevmonij u vzroslyh: monografija / R.F. Hamitov, A.A. Vizel', N.B. Amirov [i dr.]]. — Kazan', «Orange-k», 2011. — 98 s.
6. *Дмитриев, Г.А.* Урогенитальная хламидийная инфекция. Подходы к диагностике и терапии / Г.А. Дмитриев. — URL: <http://medi.ru/doc/102904.htm>
Dmitriev, G.A. Urogenital'naja hlamidijnaja infekcija. Podhody k diagnostike i terapii / Dmitriev G.A. — URL: <http://medi.ru/doc/102904.htm>
7. *Потекаев, Н.С.* Кларитромицин в терапии урогенитального хламидиоза. Кремлевская медицина / Н.С. Потекаев, Н.Н. Потекаев // Клинический вестник. — 1998. — № 1.
Potekaev, N.S. Klaritromicin v terapii urogenital'nogo hlamidioza. Kremlijovskaja medicina / N.S. Potekaev, N.N. Potekaev // Klinicheskij vestnik. — 1998. — № 1.
8. *Фесенко, В.* О противовоспалительных свойствах макролидов / В. Фесенко, Н. Чичкова // Врач. — 2005. — № 2. — С.56—58.
Fesenko, V. O protivovospalitel'nyh svojstvah makrolidov / V. Fesenko, N. Chichkova // Vrach. — 2005. — № 2. — S.56—58.
9. *Рачина, С.А.* Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке? / С.А. Рачина [и др.] // Клиническая микробиол. антимикроб. терапия. — 2005. — Т. 7, № 4.
Rachina, S.A. Klaritromicin: est' li potencial dlja klinicheskogo ispol'zovanija v XXI veke? / S.A. Rachina [i dr.] // Klinicheskaja mikrobiol. antimikrob. terapija. — 2005. — T. 7, № 4.
10. Регистр лекарственных средств России РЛС: энциклопедия лекарств. — М.: РЛС-МЕДИА, 2010. — Вып. 19. — 1368 с.
Registr lekarstvennyh sredstv Rossii RLS: jenciklopedija lekarstv. — M.: RLS-MEDIA, 2010. — Vyp. 19. — 1368 s.

© Е.В. Архипов, О.Н. Сигитова, 2012

УДК 616.633-07

МОЧЕВОЙ СИНДРОМ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК

ЕВГЕНИЙ ВИКТОРОВИЧ АРХИПОВ, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, e-mail: jekaland@mail.ru
ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА СИГИТОВА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Реферат. В статье представлены механизмы развития, клиническая картина и алгоритм дифференциально-диагностического поиска при мочевоом синдроме.

Ключевые слова: мочевоый синдром, протеинурия, лейкоцитурия, гематурия.

URINE SYNDROME: DIAGNOSTIC SEARCH

E.V. ARKHIPOV, O.N. SIGITOVA

Abstract. The article presents the mechanisms of development, clinical and differential diagnostic methods for search by the urine syndrome.

Key words: urine syndrome, proteinuria, pyuria, haematuria.