

# Макролиды в акушерстве и гинекологии

**М.В. Майоров**

Женская консультация городской поликлиники № 5 г. Харькова

Опубликовано в журнале «Провизор» 2007; 1: 22–25

*«Guod guisguis novit in hoc se exerceat»  
(«Пусть каждый занимается тем,  
в чём он разбирается», лат.)*

Значение антибактериальной терапии в современной медицинской практике трудно переоценить, ибо распространение инфекционных заболеваний по-прежнему представляет весьма серьезную проблему. Это обусловлено изменившимися экологическими и социальными условиями, а также сменой этиологической структуры возбудителей. Смена эпидемиологической ситуации характеризуется увеличением числа внутриклеточных возбудителей, ассоциаций микроорганизмов, количества резистентных штаммов [11].

В настоящее время растет число аллергических реакций к традиционно применяемым антибиотикам, увеличивается число пациентов с врожденным или приобретенным снижением иммунной защиты. Повышаются требования к современным антибактериальным средствам, которые, наряду с широким спектром действия, должны быстро проникать через наружную клеточную оболочку микроорганизмов, быть устойчивыми к действию β-лактамаз, иметь выраженный постантибиотический эффект, не обладать иммуносупрессивным действием.

В последние годы при лечении воспалительных заболеваний в качестве эффективной альтернативы хорошо известным пенициллинам и цефалоспорином все шире применяются новые современные макролидные антибиотики, что обусловлено рядом факторов. Такое «возрождение» («ренессанс» – по меткому определению Vergogne–Berezin, 1997), отмечается благодаря определенным особенностям фармакокинетики: макролиды способны накапливаться в достаточно высоких концентрациях в макрофагах, нейтрофилах и других клетках и тканях. Они, в частности, активны не только против возбудителей типичной пневмонии, но и при атипичной; учитывая их высокую безопасность, возможно применение у больных с аллергией на β-лактамы антибиотики; пероральное назначение обычно является достаточным для достижения высоких пиковых концентраций в сыворотке крови и тканях, обеспечивающих активное антимикробное действие.

Весьма важной является иммуномодулирующая способность ряда макролидов. Синергическое с иммунной системой

действие осуществляется благодаря концентрации в фагоцитах и повышению чувствительности бактерий к фагоцитозу. Низкая токсичность позволяет безопасно использовать данные препараты при беременности, лактации, а также у новорожденных.

Позволим себе небольшой «исторический экскурс». В далеком 1952 году Ваксманом из *Streptomyces erythreus* был выделен первый классический представитель группы макролидов – эритромицин. Широкое и часто необоснованное его применение, особенно по поводу острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ), привело к появлению у больных высокого процента эритромициноустойчивых штаммов стафилококка и нередким случаям неэффективности антибиотика при лечении стафилококковых инфекций.

Своеобразное «возрождение» макролидов произошло в середине 70–80-х годов прошлого столетия в связи с синтезом новых препаратов данной группы.

В настоящее время макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет липофильная молекула с характерным макроциклическим лактоновым кольцом, связанным с различными сахарами. В зависимости от числа атомов углерода в лактоновом кольце, макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, олеандомицин, имеющий чисто историческое значение, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин) (рис. 1).

Макролидные антибиотики относятся к ингибиторам белкового синтеза в клетках микроорганизма. Механизм их действия связан со взаимодействием с 23S РНК-компонентом каталитического центра пептидтрансферазы 50S (или 30S – для некоторых микроорганизмов) субъединицы мембрано-ассоциированных рибосом бактериальных клеток [11]. Такое связывание является необратимым ковалентным и, по всей видимости, комплементарным, что обеспечивает видовую и штаммовую специфичность действия. Связывание макролидов с рибосомами чувствительных клеток приводит к нарушению пептидилтрансферазной активности и ингибированию реакций транслкации и транспептидации, вследствие чего нарушается нормальный процесс синтеза белка.



Рис. 1. Классификация макролидов (Страчунский Л. С., 1997)

**ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний**

Дозировки и особенности применения макролидов в акушерстве и гинекологии

Препарат	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Эритромицин	Эритран, эрмицин, эрик, этромицин	Таблетки по 0,1–0,2–0,25–0,5 г	По 0,25–0,5 4 раза в сутки за 1 час до еды
Эритромицина фосфат		Флаконы для инъекций по 50, 100 и 200 мг активного вещества	Внутривенно капельно по 0,2 г 2–3 раза в сутки (суточная доза до 1 г) в 250,0 изотонического раствора натрия хлорида или 5% глюкозы в течение не менее 45–60 мин
Спирамицин	Ровамицин, ровацин	Таблетки по 1,5 и 3 млн. МЕ; Флаконы для инъекций по 1,5 млн. МЕ	Внутрь по 6–9 млн. ЕД/сут в 2–3 приема, независимо от приема пищи. Внутривенно капельно – суточная доза 4,5 – 9 млн. ЕД в 3 введения в 100 мл 5% раствора глюкозы (в течение 1 часа)
Кларитромицин	Клацид, клацид CD, зосин, клеримед, кламед, клабакс, клабакс OD, кларицид, класан, лекоклар, фромилид	Таблетки по 0,25–0,5 г; Флаконы для инъекций по 0,5 г	Внутрь по 0,25–0,5 г 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, в течение 7–14 дней. Клабакс OD и клацид CP (препараты пролонгированного действия) назначаются 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза 2 г. Внутривенно капельно по 0,5 г 2 раза в сутки в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 45–60 мин
Рокситромицин	Рулид, реницин, роксид, роксилит	Таблетки по 0,05–0,1–0,15–0,3 г	Внутрь 0,3 г в сутки в один или два приема за 1 час до еды
Азитромицин	Азимед, зомакс, сумамед, азиков, зитромакс, азицин, затрин	Капсулы и таблетки 0,125–0,25–0,5–1,0 г; Флаконы для инъекций по 0,5 г	Внутрь – однократно по 0,5 г в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды в течение 3–5 дней; 1 г однократно (острая урогенитальная инфекция); по 1 г однократно в 1–3 –5 день лечения; по 1 г в сутки 3 дня подряд, затем по 1 г на 10-й и 17-й день лечения; по 1 г в сутки в 1–7–14-й день лечения. Внутривенно капельно по 0,5 г (500 мг) 1–2 раза в сутки в течение не менее 60 минут в 250–500 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% глюкозы
Джозамицин	Вильпрафен	Таблетки по 0,5	По 0,5 г 2–3 раза в сутки
Мидекамицин	Макропен	Таблетки по 0,4	По 0,4–0,6 (400–600 мг) 3 раза в сутки, независимо от приема пищи

**Механизм действия макролидов** обуславливает их активность в отношении большинства клинических штаммов «атипичных» возбудителей и избирательную токсичность для микроорганизмов. Можно предположить, что рибосомы, с которыми взаимодействуют макролиды, отвечают за синтез белка, необходимого для деления клеток, так как остановки пластических процессов или их заметного нарушения в бактериальных клетках под действием макролидов не происходит. Однако при действии на растущую популяцию микроорганизмов прекращается процесс деления бактериальных клеток. Именно поэтому необходима относительно длительная терапия: при этом бактериальные клетки вначале теряют способность к делению, а потом погибают «от старости» [11]. Преждевременное прекращение терапии может привести к рецидивам заболевания и развитию бактериальной резистентности. Макролиды относятся к бактериостатическим препаратам, т. е. ингибируют процесс деления бактериальных клеток. Поэтому ранее считалось, что препараты данной группы эффективны только против быстрорастущих микроорганизмов, и, следовательно, лечение может быть результативным только при острых, а не хронических тяжелых или вялотекущих бактериальных инфекциях. Однако «*Tempora mutantur et nos mutamur in illis*» («Времена меняются,

и мы меняемся с ними», лат.). В последнее время появились новые данные, свидетельствующие о том, что макролиды второй генерации могут проявлять бактерицидные свойства и быть эффективными даже против не растущих штаммов микроорганизмов.

**Спектр антимикробной активности** включает грамположительные кокки (такие, как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*), возбудители коклюша, дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактерии, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гонококки, клостридии и даже анаэробы (исключая *B. fragilis*). Отдельные препараты отличаются друг от друга по антимикробной активности. Так, например, азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H. influenzae*, а кларитромицин – против *H. pylori* и атипичных микобактерий (*M. avium*, *M. leprae* и др.). Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*T. gondii*, *Cryptosporidium spp.*). Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают устойчивостью к макролидам.

**Фармакокинетика** различных представителей макролидов неодинакова. Всасывание в ЖКТ зависит от вида препарата, лекарственной формы и присутствия пищи. Пища значи-

**ТАРДИФЕРОН – золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии**

Основные побочные действия и противопоказания к приему антибиотиков – макролидов [11]

«Ubi periculum, ibi est lucrum collocatur»  
(«Где есть риск, там должна быть и выгода», лат.).

Препарат	Побочные действия	Противопоказания	Примечания
Азитромицин	Тошнота, диарея, боль в животе, рвота, метеоризм, дисбактериоз	Повышенная чувствительность к препарату	Не может использоваться во время беременности, лактации
Джозамицин	Отсутствие аппетита, тошнота, изжога, рвота, диарея	Выраженные нарушения функции печени и почек, повышенная чувствительность к препарату	Применение во время беременности и лактации возможно после оценки соотношения риска для плода и пользы для матери
Кларитромицин	Тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, повышение печеночных трансаминаз крови	Повышенная чувствительность к препарату	Применение во время беременности и лактации возможно после оценки соотношения риска для плода и пользы для матери. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин необходимо снижение дозировки препарата в 2 раза. Препарат не приводит к развитию дисбактериоза
Мидекамицин	Анорексия, чувство тяжести в эпигастрии, тошнота, рвота, повышение уровня печеночных транса-миназ крови	Тяжелые формы печеночной недостаточности, повышенная чувствительность к препарату	При применении препарата во время лактации прекращают грудное вскармливание
Рокситромицин	Тошнота, рвота, боли в животе, диарея, головокружение, повышение уровня печеночных трансаминаз крови, аллергические реакции	Повышенная чувствительность к препарату	Препарат противопоказан к приему во время беременности, лактации и у детей до 3 мес. При выраженной печеночной недостаточности назначают по 150 мг 1 раз в сутки
Спирамицин	Тошнота, рвота, диарея	Повышенная чувствительность к препарату	Применение во время беременности возможно после оценки соотношения риска для плода и пользы для матери. Препарат фильтруется в молоко, поэтому при применении в период лактации отменяют грудное вскармливание
Эритромицин	Отсутствие аппетита, тошнота, изжога, рвота, диарея, аллергические реакции	Желтуха в анамнезе, выраженные нарушения функции печени, повышенная чувствительность к препарату	Применение во время беременности и лактации возможно после оценки соотношения риска для плода и пользы для матери

тельно снижает биодоступность эритромицина, в меньшей степени – рокситромицина, азитромицина и мидекамицина, практически не влияя на биодоступность кларитромицина, спирамицина и джозамицина [13].

Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются у рокситромицина, самые низкие – у азитромицина. Степень связывания с белками плазмы также различна: наибольшая – у рокситромицина (более 90%), наименьшая – у спирамицина (менее 20%).

Макролиды хорошо распределяются в организме, создавая высокие уровни в различных тканях и органах, особенно при воспалении. При этом они проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации, а также проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизм осуществляется в печени при участии микросомальной системы цитохрома P-450; метаболиты выводятся пре-

имущественно с желчью. Почечная экскреция составляет 5–10%; период полувыведения препаратов колеблется от 1 часа (мидекамицин) до 65–67 ч (азитромицин); при почечной недостаточности он не изменяется (кроме кларитромицина и рокситромицина).

В последнее время появились некоторые новые данные, весьма положительно характеризующие современные макролиды [6, 14, 17]. Вполне доказаны высокая эффективность в отношении внутриклеточных возбудителей (хламидии, микоплазмы, легионеллы), причем активность *in vivo* нередко выше, чем *in vitro*, высокий профиль безопасности, активность в субингибирующих концентрациях при длительном воздействии на возбудителя, положительное влияние на функции нейтрофилов, иммуностропное и многокомпонентное противовоспалительное действие. Так, макролиды восстанавливают баланс Т-хелперов различных типов и поддерживают их функции, что имеет большое значение для регуляции синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшения прессинга на клетки хозяина и, как следствие, снижения отека [17]. По мнению А.Я. Дзюблика (2006), противовоспалительное действие также основано на

**ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний**

мощном антиоксидантном эффекте. Препараты этой группы блокируют выделение супероксидов полиморфнонуклеарными лейкоцитами (предупреждая тем самым «окислительный взрыв»), ингибируют продукцию NO альвеолярными макрофагами, а также фактора некроза опухоли и некоторых провоспалительных цитокинов, увеличивают продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и эндогенного кортизола [6].

Учитывая многообразный спектр эффективности макролидов, они широко применяются в акушерско-гинекологической практике как для лечения различных урогенитальных и перинатальных инфекций, так и большого числа экстрагенитальных воспалительных процессов (табл. 1).

Памятуя тот факт, что любое «лечение не должно быть хуже болезни», автор обращает просвещенное внимание читателя к таблице 2.

Учитывая результаты многих исследований последних лет (Шуныко Е. Е., Киев; Герасимова Н.М. и соавт., Екатеринбург; Россия; Евсюкова И.И., Санкт-Петербург, Россия; Грищенко О.В. и соавт., Харьков и др.), вопреки прежним представлениям (табл. 2), следует считать возможным, вполне допустимым и достаточно целесообразным применение макролида азитромицина для лечения урогенитального хламидиоза у беременных и новорожденных детей. В частности, применение данного препарата у беременных с урогенитальным хламидиозом по схеме пульс-терапии (1 г однократно в 1-, 7- и 14-й дни лечения) позволило предотвратить развитие хламидийной инфекции у 93,3% новорожденных [3]. Также до настоящего времени не описано каких-либо отрицательных эффектов кларитромицина, эритромицина и джозамицина на человеческий плод во время беременности и кормления грудью.

В практической врачебной деятельности немалый интерес представляют **лекарственные взаимодействия**, весьма актуальные при комплексном лечении. Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекаминин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин.

Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови *непрямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина*, что повышает риск развития нежелательных реакций, свойственных этим препаратам, и может потребовать коррекции режимов их дозирования. Так, например, совместное назначение эритромицина с препаратами спорыньи способно вызвать увеличение концентрации в крови алкалоидов последней, что чревато выраженным спазмом периферических сосудов с развитием ишемии конечностей и возможностью развития гангрены.

Не рекомендуется сочетать макролиды (кроме спирамицина) с *терфенадином, астемизолом и цизапридом* ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала Q-T.

Макролиды могут увеличивать биодоступность *дигоксина* (опасность передозировки!) при приеме внутрь (за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой).

*Антациды* снижают всасывание макролидов в ЖКТ, особенно азитромицина.

*Рифампицин* усиливает метаболизм макролидов в печени и снижает их концентрацию в крови.

Не следует сочетать макролиды с *линкосамидами*, ввиду сходного механизма действия и возможной конкуренции.

Эритромицин, особенно при внутривенном введении, способен усиливать всасывание *алкоголя* в ЖКТ и повышать его концентрацию в крови.

Сочетание эритромицина с *препаратами заместительной гормональной терапии (ЗГТ)* приводит к снижению клиренса гормонов и повышению их концентрации в крови.

Совместное применение эритромицина с *сульфаниламидами* резко повышает вероятность возникновения токсических эффектов.

Рациональное использование в клинической практике современных антибактериальных препаратов позволит осуществлять нашу профессиональную, согласно принципу Цельса: «*Officium medici est, ut tuto, ut celeriter, ut jucundo sanet*» («Долг врача – лечить безопасно, быстро, приятно», лат.).

«Будущее макролидных антибиотиков, без сомнения, будет очень захватывающим. Их применение позволит изжить представления об антибиотиках как о препаратах с узкой сферой использования и расширить диапазон показаний для их назначения» [16].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Коржов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии. Санкт-Петербург; 2001.
2. Глазкова Л.К., Герасимова Н.М. Урогенитальная хламидийная инфекция. Екатеринбург; 1997.
3. Грищенко О.В., Сторчак А.В., Яковлева Т.А. Тактика профилактики внутриутробного инфицирования плода у беременных с урогенитальным хламидиозом. Репродуктивное здоровье женщины 2006; 4 (29): 156–162.
4. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воронцов С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М; 1996.
5. Иванов Д.Д., Ломоносов С.П. Шестая международная конференция по применению макролидов, азалидов, стрептограминов, кетолитов, оксазалидинов. Укр. мед. часопис 2002; 1 (27): 5–9.
6. Инновационны ли новые макролиды на самом деле? (По материалам X Украинской школы по антимикробной химиотерапии, 21 декабря 2005 г., Киев). Здоров'я України 2006; 4 (137): 14.
7. Майоров М.В. Антибактериальная терапия при беременности и лактации. Провизор 2004; 1: 16–18.
8. Майоров М.В. Урогенитальный хламидиоз в амбулаторной гинекологии. Провизор 2004; 10: 40–43.
9. Малова И.О., Дружинина Е.Б. Лечение вильпрафеном (джозамицином) хламидийной инфекции урогенитального тракта у беременных женщин. Акушерство и гинекология 2001; 5: 45–46.
10. Медвідь В.І. Особливості антибактеріальної терапії під час вагітності. Мистецтво лікування 2004; 8: 9–13.
11. Попкова А.М. (ред.) Макролиды. М: Диалог-МГУ; 2000.
12. Сидоренко С.В. Азитромицин и другие макролидные антибиотики. Клиническая антибиотикотерапия 2002; 1 (15): 11–14.
13. Страчунский Л.С. (ред.) Антибактериальная терапия: Практическое руководство. М; 2000.
14. Страчунский Л.С. Место «старых» и «новых» макролидов в антибактериальной терапии. В: Тезисы IV национального конгресса «Человек и лекарство». М; 1997.
15. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. М; 2001.
16. Страчунский Л.С., Козлова С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск; 1998.
17. Юдина Л.В., Рачко Ю.В. Новые макролиды – новые возможности лечения. Клиническая антибиотикотерапия 2006; 3 (42): 16–19.
18. Bahal N., Nahata M.C. The new macrolide antibiotics: azithromycin, claritromycin, dirithromycin and roxithromycin. Annals of Pharmacotherapy 1992; 26: 46–55.
19. Descotes J., Andre P., Evreux J.C.I. Pharmacokinetic drug interactions with macrolide antibiotics: Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1985; 15: 659–664.
20. Dumas R., Brouland J.P., Tedone R., Descotes J. Influence of macrolide antibiotics on the chemiluminescence of zymosan – activated human neutrophils. Chemotherapy 1990; 36: 381–384.
21. Ludden T.M. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. Clinical Pharmacokinetics 1985; 10: 63–79.
22. Schonfeld W., Kirst H.A. Macrolide Antibiotics. Birkhauser Verlag, Switzerland. Basel; 2002: 324.
23. Tamaoki J. The effect of macrolides in inflammatory cells. Chest 2004; 125: 41–51.

**ТАРДИФЕРОН — золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии**