

# Макролиды в акушерстве и гинекологии

**М.В. Майоров**

Женская консультация городской поликлиники № 5 г. Харькова

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

*«Guod quisquis 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, азивок, 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 быстро растущих 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**