

Właściwości farmakologiczne azalidów – udoskonalonych antybiotyków makrolidowych

ANNA GAJDA, ANDRZEJ POSYNIAK

Zakład Farmakologii i Toksykologii Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Gajda A., Posyński A.

Pharmacological properties of azalides – improved macrolides

Summary

In this paper the pharmacological properties of azalides, an improved group of macrolide antibiotics, have been reviewed. Worldwide interest in macrolide antibiotics has led to the development of several semi-synthetic derivatives of 14-membered erythromycin, such as 15-membered azithromycin and tulathromycin, with an additional nitrogen atom in the lacton ring. The newer macrolides, called azalides, have broader antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens as well as atypical pathogens of the respiratory system. They are characterized by better pharmacokinetic parameters, reduced adverse reactions and an improved drug-interaction profile compared with erythromycin. The application of these groups of antibiotics has some advantages over erythromycin, including longer half-lives and higher tissue concentrations, especially at the site of infection, which makes it possible to administer them once a day in the treatment of respiratory tract infections, in contrast to more frequent dosage required for erythromycin. Azalides are more acid-stable and therefore demonstrate greater oral bioavailability. In addition, these antibiotics have immunomodulatory and anti-inflammatory properties, which can be useful in the treatment of chronic disorders. The pharmacokinetic/pharmacodynamic relations, which are important in predicting clinical efficacy of antibiotics, are also reviewed.

To ensure food safety, the European Commission had set Maximum Residue Limits (MRLs) for erythromycin, as well as for tulathromycin. However, azithromycin has not been certified for use in food producing animals, and therefore no MRLs have been established for this azalide.

Keywords: macrolides, azalides, pharmacokinetics, pharmacodynamics, structure, activity, residues

Wytwarzane głównie przez szczepy *Streptomyces* antybiotyki makrolidowe swoją nazwę zawdzięczają wielocłonowemu pierścieniowi makrolaktonowemu, stanowiącemu podstawę budowy chemicznej. Otrzymywane w wyniku izolacji lub półsyntezy antybiotyki mogą zawierać od 13 do 16 atomów węgla w pierścieniu powiązany z resztami cukrowymi lub aminokwasowymi (tab. 1). Pomimo że dotychczas otrzymano kilkanaście antybiotyków tej grupy, tylko nieliczne znalazły zastosowanie kliniczne. W medycynie weterynaryjnej aplikowana jest przede wszystkim 14-członowa erytromycyna oraz jej 16-członowe analogi – tylozyna, tylmikozyzna, spiramycyna oraz 15-członowa tulatromycyna.

Najstarszym stosowanym w weterynarii antybiotykiem makrolidowym jest erytromycyna otrzymana w 1952 r. ze szczepu *Streptomyces erythreus*. W trakcie biosyntezy powstaje mieszanina składająca się z erytromycyny A, B i C. Największą aktywność przeciwbakteryjną posiada erytromycyna A i ona stanowi 90% całości otrzymywanego produktu biosyntezy.

Badania nad poprawą pożądanych właściwości terapeutycznych i eliminacją niedoskonałości erytromycyny doprowadziły do syntezy pochodnych, posiadających lepsze właściwości farmakokinetyczne i charakteryzujących się mniejszą toksycznością. W wyniku przeprowadzonych zabiegów biotechnologicznych uzyskano udoskonalone antybiotyki makrolidowe, azytromycynę i tulatromycynę (ryc. 1). W procesie syntezy azytromycyny dokonano włączenia grupy aminowej do erytronolidonu – pierścienia makrolaktonowego erytromycyny A. W wyniku tego procesu powstał 15-członowy azalid. Wprowadzenie atomu azotu zwiększyło trwałość antybiotyku w środowisku kwaśnym oraz poprawiło właściwości farmakokinetyczne. Najnowszym półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym jest tulatromycyna, która w porównaniu do azytromycyny w swojej cząsteczce posiada dodatkowo alifatyczny rodnik z atomem azotu, w związku z czym określana jest również jako triamilid. Substancja ta jest mieszaniną cząsteczek 13-węglowego pierś-

Tab. 1. Podział makrolidów w zależności od budowy pierścienia laktonowego

Grupa	Pierścień	Makrolid	N/PS
1	13-członowy	tulatromycyna (w 10%)	PS
2	14-członowy	erytromycyna	N
		oleandomycyna	N
		klarytromycyna	PS
		roksytromycyna	PS
		diritromycyna	PS
		fluoritromycyna	PS
3	15-członowy	azytromycyna	PS
		tulatromycyna (w 90%)	PS
4	16-członowy	spiramycyna	N
		tylozyna	N
		josamycyna	N
		midekamycyna	N
		tylmikozyna	PS
		miokamycyna	PS
		rokitamycyna	PS

Objaśnienia: N – naturalny, PS – półsyntetyczny

cienia azalidowego (10%) z cząsteczkami azalidowego pierścienia 15-węglowego (90%).

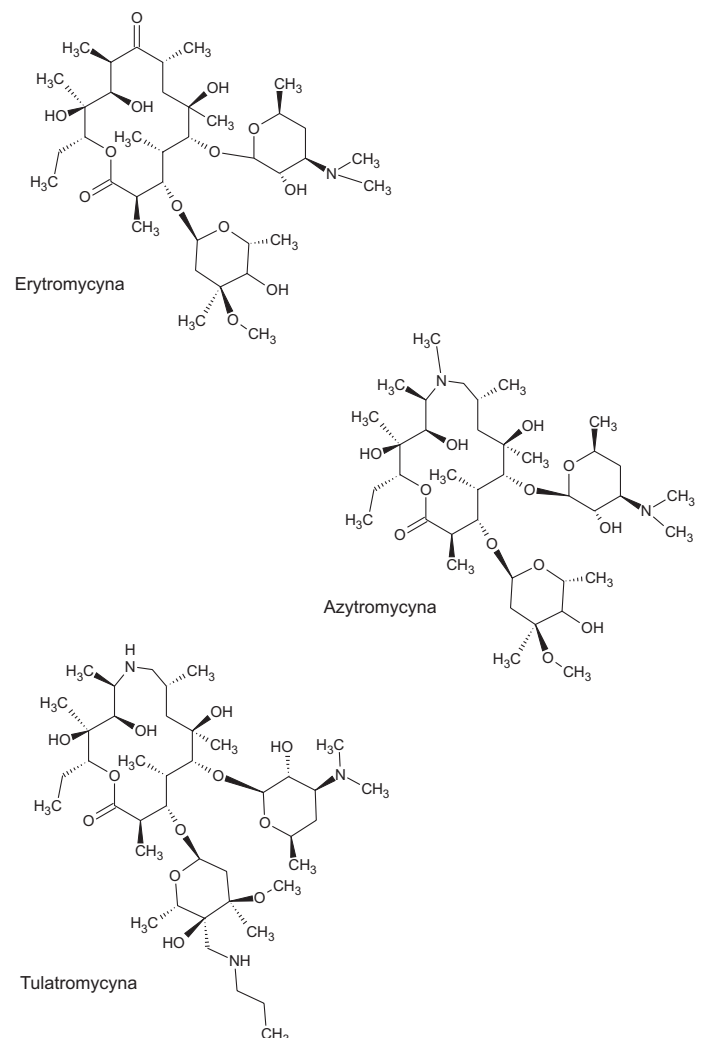
W opracowaniu porównano właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne erytromycyny z azalidowymi analogami – azytromycyną i tulatromycyną. Półsyntetyczne makrolidy azalidowe wykazują nie tylko lepsze właściwości farmakokinetyczne w porównaniu do erytromycyny, lecz również charakteryzują się szerszym spektrum przeciwbakteryjnym, a przez to wymagają rzadszego dawkowania i wywołują mniej działań niepożądanych. Ponadto doskonale penetrują do wnętrza komórek, w tym makrofagów płucnych i granulocytów wielojądrzastych, gdzie oddziałują synergistycznie z procesami wewnątrzkomórkowego zabijania. W tab. 2 zestawiono różnice w budowie chemicznej pomiędzy klasycznymi makrolidami a azalidami.

Farmakodynamika

Mechanizm i zakres działania. Mechanizm bakteriostatycznego działania azalidów, podobnie jak pozostałych makrolidów, polega na zahamowaniu syntezy białek zależnej od mRNA w skutek odwracalnego wiązania się z 23S rybosomalnym RNA wchodzącym w skład podjednostki 50S. W efekcie następuje zahamowanie translokacji peptydylo-transferazy, co prowadzi do zahamowania wzrostu bakterii. Azalidy wykazują również inny ważny mechanizm działania, polegający na bezpośredniej interakcji z samymi rybosomami, reagując z prekursorami tworzącymi podjednostkę 50S i blokując proces tworzenia nowego rybosomu.

Tab. 2. Porównanie właściwości klasycznych makrolidów i azalidów

	Makrolidy	Azalidy
Budowa chemiczna	pierścień 14-16-członowy	pierścień 15-członowy + grupa aminowa
Charakter chemiczny	jednozasadowe	dwuzasadowe
Farmakokinetyka	niewielka/średnia zdolność przenikania do tkanek i komórek	wysoka zdolność przenikania do komórek
	krótki okres półtrwania	długi okres półtrwania
	wysokie stężenia w osoczu	wysokie stężenia w tkankach
Zakres działania antybakteryjnego	tlenowe Gram-dodatnie	tlenowe Gram-dodatnie
	atypowe	atypowe
	beztlenowe	beztlenowe, tlenowe Gram-ujemne



Ryc. 1. Wzory strukturalne erytromycyny i azalidów

Wspólną cechą wszystkich makrolidów jest aktywność w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, zwłaszcza *Staphylococcus* i *Streptococcus*, oraz przeciwko *Mycoplasma* i niektórym Gram-ujemnym, włączając *Campylobacter* i *Pasteurella* (4, 26). Bardzo ważną cechą o dużym znaczeniu klinicznym jest aktywność

wobec drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych, takich jak: *Mycoplasma*, *Chlamydia* i *Legionella* (27).

Modyfikacje strukturalne antybiotyków azalidowych spowodowały większą aktywność skierowaną przeciwko bakteriom Gram-ujemnym przy zachowaniu aktywności wobec bakterii Gram-dodatnich, a także aktywność wobec Gram-ujemnych szczepów *Haemophilus*, oraz niektórych pierwotniaków: *Toxoplasma gondii* i *Cryptosporidium* (2, 24).

Efekt poantybiotykowy. Makrolidy posiadają właściwości wywoływania tzw. efektu poantybiotykowego (PAE), czyli zahamowania namnażania przetrwałych bakterii jeszcze przez jakiś czas po usunięciu chemioterapeutyku. Obserwowany efekt występuje w wyniku wcześniejszej ekspozycji na lek, a nie przez utrzymujące się skuteczne stężenie. Zjawisko PAE występuje w większym stopniu po stosowaniu udoskonalonych, azalidowych antybiotyków makrolidowych niż w przypadku użycia makrolidów starszej generacji.

Mechanizmy oporności. Mechanizm oporności makrolidów jest złożony, kodowany chromosomowo lub plazmidowo, konstytutywny lub indukowany (23). Oporność na makrolidy ma charakter krzyżowy w obrębie grupy (szczep oporny na określony preparat makrolidowy jest równocześnie oporny na wszystkie inne makrolidy) (4). Szczepy bakterii odporne na erytromycynę są także odporne na azytromycynę. Obserwuje się jednak szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na erytromycynę, a wrażliwe na spiramycynę przy nieobecności erytromycyny, natomiast w jej obecności nabywające oporność na wszystkie makrolidy. Szczepy odporne na makrolidy często wykazują również oporność na antybiotyki z innych grup, np. penicyliny, cefalosporyny, tetracykliny i trimetoprim/sulfametoksazol.

Farmakokinetyka

Głównymi mankamentami erytromycyny są: słaba absorpcja z przewodu pokarmowego, krótki okres półtrwania, wysoki stopień wiązania z białkami osocza oraz słaba tolerancja ze strony przewodu pokarmowego zwierząt (1, 6).

Parametry farmakokinetyczne azytromycyny i tularomycyny znacznie różnią się od wartości wyznaczonych dla erytromycyny (2). Pomimo podobnej dystrybucji, różnice w kumulacji wewnątrzkomórkowej i uwalnianiu prowadzą do znacznych różnic stężeń w tkankach i w osoczu, co z kolei powoduje różnice w okresie półtrwania, a to przekłada się na częstotliwość dawkowania (14). Podczas gdy erytromycyna powinna być podawana 4 razy dziennie, azytromycynę i tularomycynę podaje się raz na dobę (tab. 3).

Tab. 3. Dawkowanie u różnych gatunków zwierząt

Gatunek	Związek	Dawka (mg/kg)	Droga podania	Częstotliwość (h)
Pies/kot	erytromycyna	10-20	<i>p.o.</i>	8-12
	azytromycyna	5 (kot)	<i>p.o.</i>	24
		10 (pies)	<i>p.o.</i>	24
Konie	erytromycyna	25	<i>p.o.</i>	6-8
	erytromycyna	5	<i>i.v.</i>	6
	azytromycyna	10	<i>p.o., i.v.</i>	24-48
Przeżuwacze	erytromycyna	2,2-8,8	<i>i.m.</i>	24
	tularomycyna	2,5	<i>s.c.</i>	pojedyncza dawka
Świnie	erytromycyna	2-20	<i>i.m.</i>	12-24
	tularomycyna	2,5	<i>i.m.</i>	pojedyncza dawka

Tab. 4. Porównanie wybranych parametrów farmakokinetycznych u różnych gatunków zwierząt

Makrolid (droga podania)	Zwierzęta	C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{maks} (h)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (l/kg)
Erytromycyna (<i>i.v.</i>)	psy			1,7	2,7
	źrebięta			1,0	2,3-7,2
	bydło			3,2	0,79
	cielęta			2,2	1,5
	króliki			0,7	6,8
Azytromycyna (<i>p.o.</i>) (<i>i.v.</i>) (<i>i.m.</i>)	koty	0,97	0,85	35	23
	psy	4,20	0,33	29	12
	źrebięta	0,72	1,4	16	11,6
	kozy	0,65		32,5	34,5
	owce	1,26		47	
Tularomycyna (<i>s.c.</i> , <i>i.m.</i>)	bydło	0,5	0,5	90	11
	świnie	0,6	0,5	91	13,2

Objaśnienia: V_d – objętość dystrybucji; C_{maks} – stężenie maksymalne; T_{maks} – czas uzyskania stężenia maksymalnego; $T_{1/2}$ – okres półtrwania

Biodostępność. Ze względu na brak stabilności w środowisku kwaśnym (13) biodostępność erytromycyny wchłoniętej do krążenia ogólnego dochodzi do 10%. Mniej wrażliwe na kwaśne środowisko soku żołądkowego są estry i sole erytromycyny, ale w obecności treści przewodu pokarmowego szybkość powstawania wolnej zasady w znacznym stopniu jest modyfikowana, co prowadzi do różnych reakcji międzysobniczych i międzygatunkowych. U koni, w porównaniu do innych gatunków zwierząt i do ludzi, po podaniu *p.o.* stearynianu lub fosforanu erytromycyny szybciej uzyskuje się maksymalne stężenie w surowicy niż po podaniu estrów (12).

Biodostępność azytromycyny u owiec po podaniu *i.m.* dochodzi do 94%, u kóz 92% i u psów 97% (po podaniu *p.o.*), natomiast mniejsze wartości zostały wyznaczone u ludzi (37%), u kotów (57%), u szczerów (46%) i u źrebiąt (39%) (7, 11, 18, 19, 24, 28).

Biodostępność tularromycyny u bydła po podaniu podskórnym wynosi około 90%, a u świń po podaniu domięśniowym 88% (10, 25).

Dystrybucja. Stężenia azalidów w tkankach docelowych są wyższe niż w osoczu, co jest bardzo istotne ze względu na efektywność terapii. Podstawowe parametry farmakokinetyczne omawianych makrolidów zestawiono w tab. 4.

Stężenie erytromycyny w płucach cieląt po podaniu domięśniowym przekraczało trzykrotnie wartość stwierdzoną w osoczu (6). Natomiast w przypadku azytromycyny u psów można zaobserwować już po 24 godzinach jej 100 razy wyższe stężenie w tkankach niż w osoczu (23, 28). U kotów antybiotyk rozprzeczany jest dobrze do tkanek i narządów, chociaż czasami przebieg tego procesu jest dość wolny. Wysokie stężenia występują również w migdałkach, wątrobie i węzłach chłonnych z relatywnie niskimi stężeniami występującymi w tłuszczu i wątrobie (24). Ważną cechą azytromycyny jest zdolność przenikania do oka i mózgu, gdzie występuje w stężeniach o wiele wyższych niż w osoczu, w przeciwieństwie do innych antybiotyków, których penetracja do tych narządów jest raczej słaba (2).

Po podaniu źrebiętom azytromycyny jej stężenie w leukocytach było około 40 razy większe niż w osoczu (11). Gromadzenie się azytromycyny w leukocytach zapewnia szczególną przydatność tego antybiotyku w likwidacji ropni we wczesnej fazie ich tworzenia się.

Stężenie tularromycyny u bydła i u świń w płucach było 60-70 razy wyższe niż w osoczu, co wyraźnie potwierdza odkładanie się znacznych ilości antybiotyku w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych (5).

Różnice w absorpcji i uwalnianiu przez krwinki białe i fibroblasty wpływają na różną objętość dystrybucji, która dla azytromycyny u kotów i psów jest kilkanaście razy większa niż dla erytromycyny (3). Objętość dystrybucji azytromycyny ustalona dla kóz jest bardzo zbliżona do opisanej dla kotów, źrebiąt i ludzi (8, 11, 18). Podobnie u bydła, objętość dystrybucji tularromycyny osiąga znacznie wyższe wartości niż erytromycyna, co świadczy o znacznie szybszym rozmieszczaniu tego antybiotyku w organizmie w porównaniu do klasycznego makrolidu (tab. 4).

Okres półtrwania azytromycyny u psów (29 godz.), i źrebiąt (16 godz.) jest znacznie dłuższy niż dla erytromycyny (1-3 godz.) (19, 28). Po podaniu i.m. azytromycyny owcom okres półtrwania jest dłuższy w porównaniu do podania i.v. (7). U źrebiąt okres półtrwania w neutrofilach ustalono na 49 godz., natomiast u kotów waha się od 13 godz. w tkance tłuszczowej do 72 godz. w mięśniu sercowym (11, 18). Dla porównania, przeciętny okres półtrwania azytromycyny u człowieka wynosi 68 godzin (15). Szczególnie długim okresem półtrwania charakteryzuje się tularromycyna (90 godz.), co świadczy o bardzo powolnej eliminacji z tkanek i narządów zwierząt (5, 10, 25).

Metabolizm i wydalanie. Erytromycyna jest wydalana nie tylko z moczem, ale również z żółcią, pewne ilości mogą wystąpić w kale. Ponadto w dużych ilościach w postaci czynnej przedostaje się do mleka. Natomiast główną drogą eliminacji azytromycyny jest wydalanie z żółcią i z kałem (18, 19, 28). Z powodu znacznej kumulacji w tkankach i powolnego uwalniania, wydalanie leku może trwać kilka tygodni od zakończenia leczenia. W przypadku tularromycyny wydalanie, w niezmienionej postaci, następuje zarówno z moczem, jak i z kałem.

Farmakokinetyka/farmakodynamika

Stosowane już od ponad dwudziestu lat modele farmakokinetyczne – farmakodynamiczne udowadniają, że antybiotykoterapia nie może opierać się tylko i wyłącznie na wyznaczonych *in vitro* wartościach MIC, które nie uwzględniają szybkości działania bakterioobójczego czy też zmian stężenia antybiotyku, a więc czynników decydujących w warunkach *in vivo* o działaniu antybiotyku.

Od wolno działających, bakterioostatycznych antybiotyków makrolidowych należałoby oczekiwać, że ich działanie zależne będzie od czasu, w którym stężenia w osoczu będą wyższe od MIC. O ile dla prekursora całej grupy, erytromycyny, taka zależność wyraźnie występuje (22), to w przypadku azalidów, a w szczególności azytromycyny takiej zależności nie można wyznaczyć. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych zainfekowanych *Streptococcus pneumoniae* ustalono, że parametry farmakokinetyczne związane ze zmianą stężenia leku w osoczu zachowują stały stosunek do wartości MIC badanego szczepu bakteryjnego. W związku z tym należy uważać, że wielkość zastosowanej dawki będzie miała większy wpływ na efektywność działania azytromycyny niż częstotliwość jej podawania (2, 3, 7, 24).

O ile zależności występujące pomiędzy farmakokinetyką a farmakodynamiką są przydatne przy optymalizacji działania skierowanego przeciwko bakteriom występującym w przestrzeni międzykomórkowej, to nie są one przydatne w ustalaniu dawkowania leku działającego na patogeny wewnątrzkomórkowe (24). Wykazano, że w 50% do 70% azytromycyna przedostaje się do lizosomów, a 30% do 50% pozostaje w strefie międzykomórkowej. Osiągnięcie wystarczająco wysokich stężeń leku w strefie wewnątrzkomórkowej leży u podstaw wyjaśnienia wywierania efektu przeciwbakteryjnego skierowanego przeciwko bakteriom *Legionella*, *Salmonella*, *Shigella* i *Mycobacterium avium*, mimo że stężenia azytromycyny w osoczu są niższe od wartości MIC. W konsekwencji można zaobserwować paradoksalne zjawisko, w którym występuje efekt terapeutyczny, podczas gdy stężenie azytromycyny w osoczu jest dużo niższe od wyznaczonych wartości MIC.

Natomiast rozważając model farmakokinetyczny/farmakodynamiczny tularromycyny nadal mamy do

czynienia ze stanem, w którym nie do końca wyjaśniono, czy skuteczność terapeutyczna zależy od czasu działania leku, czy też od jego stężenia w osoczu.

Działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne

Pojawia się coraz więcej dowodów wskazujących na właściwości immunomodulacyjne i przeciwzapalne antybiotyków makrolidowych (17, 21). Prawdopodobnie na te właściwości wpływa charakterystyczna wielkość i struktura chemiczna pierścienia makrolaktonowego. Makrolidy mogą obniżać wytwarzanie i uwalnianie czynników prozapalnych i zapalnych z leukocytów i komórek nabłonka oddechowego oraz stymulować czynności wydzielnicze w neutrofilach. Posiadają zdolność bezpośredniego oddziaływania na szlak kinaz białkowych lub szlak fosfolipazo-fosfohydrolazowy, co powoduje ich większy oraz skuteczniejszy wpływ na procesy czynnościowe komórek odpornościowych niż pozostałe grupy leków. Ponadto, azytromycyna wpływa na hamowanie ruchu bakterii, poprzez upośledzenie wytwarzania rzęsek, co znacznie ogranicza ruchliwość drobnoustrojów. Makrolidy mogą także ograniczać zdolność adherencji bakterii poprzez zaburzenia syntezy białek adherencyjnych.

W terapii krótkoterminowej makrolidy wzmacniają odpowiedź immunologiczną, co jest ważne w chorobach infekcyjnych. W terapii długoterminowej przy stężeniach subinhibicyjnych mogą być przyczyną immunosupresji, ujawniając jednocześnie właściwości przeciwzapalne, które wynikają z pośredniej roli w eliminacji patogenów poprzez modyfikację zjadliwości szczepów (21). Właściwości immunomodulacyjne wiążą się z blokowaniem chemotaksji neutrofilów do miejsca, gdzie występuje stan zapalny i zmiany ich aktywności. Ponadto antybiotyki te hamują powstawanie wolnych rodników lub wyłapują już powstałe, przez co chronią tkanki nabłonkowe układu oddechowego.

Jednocześnie makrolidy (głównie azytromycyna) mają właściwości mukoregulatorowe, które zmniejszają ilość wydzieliny oraz gęstość i lepkość śluzu w płwocinie, co pozwala na szybkie usuwanie wydzieliny z układu oddechowego i nie dopuszcza do kolonizacji patogenów.

Interakcje

Jednoczesne podawanie z makrolidami innych antybiotyków mających podobny lub też bardzo zbliżony mechanizm działania (linkozamidy, chloramfenikol) prowadzi do konkurencji o miejsca receptorowe w komórce bakteryjnej i powstawania antagonistycznego działania takich połączeń. Natomiast w przypadku połączenia makrolidu z szybko działającymi antybiotykami aminoglikozydowymi lub fluorochinolonomi uzyskiwane efekty, w zależności od wrażliwości mikroorganizmów, mogą być antagonistyczne, synergistyczne lub niezależne. Synergistyczny efekt działania przeciwbakteryjnego uzyskiwany jest po jednocze-

snym zastosowaniu erytromycyny z rifampiną w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Rhodococcus equi* (22).

Do interakcji farmakokinetycznych może dochodzić na etapie przemian metabolicznych, ponieważ pierwsze antybiotyki makrolidowe (erytromycyna) wykazują zdolność hamowania zespołu enzymów wątrobowych, a przede wszystkim cytochromu P 450. Uzyskane w wyniku syntezy półchemicznej azalidy nie posiadają tak wyraźnego działania poprzez metabolizm CYP3A.

Zastosowania kliniczne

Zwykle makrolidy były zalecane jako antybiotyki drugiego rzutu, gdy występowała oporność szczepów bakteryjnych na beta-laktamy, jednak coraz częściej stosowane już w pierwszym rzucie. Azytromycyna stosowana jest u psów w przypadku leczenia zakażeń wywołanych przez *Babesia gibsoni*. Ponadto azytromycynę stosuje u psów i kotów w przypadku trudnych do leczenia infekcji wywołanych przez *Mycobacterium avium*. Szczególną wrażliwość na mikobakteryjne zakażenia wykazują psy rasy Basset hound i koty syjamskie. U kotów azytromycynę stosuje się przy leczeniu bartonellozy, w przypadku braku odpowiedzi na doksycyklinę. Warto podkreślić zastosowanie azytromycyny w leczeniu zakażeń *Rhodococcus equi* u źrebiąt w połączeniu z rifampiciną (16, 19). U koni powyżej 1 roku życia nie stosuje się makrolidów, gdyż mogą powodować występowanie ostrego zapalenia okrężnicy.

Przeprowadzono również badania aktywności azytromycyny *in vitro* i *in vivo* przeciwko *Chlamydia pneumoniae*. Efekt terapeutyczny, jaki uzyskano po 7-dniowym leczeniu, był bardzo dobry, gdyż wskaźnik przeżywalności w 14 dni od zakażenia wynosił 100%. Wszystkie zwierzęta, którym podawano erytromycynę, padły w ciągu 10 dni (20). Po przerwaniu leczenia, 3 dni od zakażenia, 90% zwierząt leczonych azytromycyną przeżyło, co sugeruje skuteczność leczenia zakażeń dróg oddechowych spowodowanych przez wewnątrzkomórkowe patogeny. Badania *in vitro* prowadzone dla azytromycyny wykazały 6 razy większą jej aktywność od erytromycyny przeciwko szczepom *Campylobacter*, ukazując potencjalną możliwość leczenia zapalenia jelit u psów (29). Wykazano również od 2 do 6 razy większą aktywność azytromycyny przeciwko szczepom *Haemophilus influenzae* w porównaniu z erytromycyną (26).

Natomiast tulatromycyna zalecana jest do stosowania u świń i bydła w chorobach układu oddechowego wywołanych przez *P. multocida*, *A. pleuropneumoniae* lub *M. hyopneumoniae* (10, 25).

Pozostałości makrolidów w tkankach zwierzęcych

W związku z możliwością występowania działań niepożądanych dla niektórych związków chemicznych stosowanych w lecznictwie weterynaryjnym, koniecz-

ne było określenie dopuszczalnych stężeń tych substancji w produktach pochodzenia zwierzęcego. Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009, które 6 maja 2009 r. zastąpiło dotychczas obowiązujące rozporządzenie 2377/90, ustalone zostały maksymalne limity pozostałości (MLP) dla substancji farmakologicznie czynnych, stosowanych jako weterynaryjne produkty lecznicze przeznaczone dla zwierząt, od których pozyskuje się żywność (9).

Spośród antybiotyków makrolidowych, erytromycyna i jej 16-członowe analogi (spiramycyna, tylmikozylna i tylozyna) mają wyznaczone maksymalne limity pozostałości dla mięśni, wątroby, nerek, tłuszczu, mleka i jaj. Natomiast spośród omawianych makrolidów azalidowych, dotychczas jedynie tulatromycyna została dopuszczona do leczenia infekcji u zwierząt (bydło, świnię). Wyznaczone wartości MLP dla tego antybiotyku wynoszą: wątroba i nerki – 3000 µg/kg, tłuszcz – 100 µg/kg. Okresy karencji tulatromycyny dla tkanek jadalnych świń ustalono na 33 dni, natomiast u bydła 49 dni (10). Długie okresy karencji mogą stanowić dość poważny problem w stosowaniu tego leku w tych grupach zwierząt.

W przypadku azytromycyny opisano dotychczas jej zastosowanie u psów, kotów i koni, natomiast związek ten nie został dopuszczony do stosowania u zwierząt, których produkty przeznaczone są do produkcji żywności.

Podsumowanie

Antybiotyki makrolidowe to grupa antybiotyków charakteryzująca się wieloma korzystnymi cechami farmakologicznymi. Farmakokinetykę azalidów, udoskonalonych makrolidów, charakteryzuje szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Oprócz skuteczności w typowych zakażeniach układu oddechowego, wykazują wysoką aktywność wobec patogenów atypowych (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*). Makrolidy azalidowe obok aktywności przeciwbakteryjnej wykazują również działanie przeciwzapalne, należą do grupy najbardziej bezpiecznych antybiotyków, a najczęstszym objawem niepożądanym jest biegunka.

Parametry farmakokinetyczne azalidowych antybiotyków zostały ustalone dla ograniczonej grupy gatunków zwierząt. Dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz dawkowania przedstawiono dla wybranych gatunków: psów, kotów i koni (azytromycyna) oraz bydła i świń (tulatromycyna). Informacje dotyczące stosowania „udoskonalonych” makrolidów w medycynie weterynaryjnej są dość ograniczone. Jednym z czynników ograniczających powszechne stosowanie tych antybiotyków u zwierząt są z pewnością dość wysokie koszty leczenia, ale może warto przy doborze antybiotyku wziąć pod uwagę bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność działania antybakteryjnego?

Piśmiennictwo

1. *Albanellos G. A., Kreil V. E., Ambros L. A., Aaxman S., Montoya L., Tarragona L., Quaine P. C., Hallu R. E., Reuelto M.*: Pharmacokinetics of erythromycin after the administration of intravenous and various oral dosage forms to dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2008, 31, 496-500.
2. *Amsden G. W.*: Advanced – generation macrolides: tissue – directed antibiotics. *Int. J. Antimicrob. Agents* 18, 2001, S11-S15.
3. *Amsden G. W.*: Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin: Are the Differences Real? *Clin. Therapeutics* 1996, 18, 56-68.
4. *Barragry T. B.*: *Veterinary Drug Therapy.* Lea and Febiger, Philadelphia 1994, 224-226, 251-262.
5. *Benchaoui H. A., Nowakowski M., Sherington J., Rowan T. G., Sunderland S. J.*: Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2004, 27, 203-210.
6. *Burrows G. E., Gentry M., Ewing B. S.*: Serum and tissues concentrations of erythromycin in calves with induced pneumonic pasteurellosis. *Am. J. Vet. Res.* 1989, 50, 1166-1169.
7. *Carceles C. M., Font A., Escudero E., Espuny A., Marin P., Fernandez-Varon E.*: Pharmacokinetics of azithromycin after i.v. ang i.m. administration to sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2005, 28, 475-479.
8. *Carceles C. M., Font A., Espuny A., Fernandez-Varon E., Serrano J. M., Escudero E.*: Pharmacokinetics of azithromycin after intravenous and intramuscular administration to goats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2005, 28, 51-55.
9. Council Regulation No 470/2009 z dnia 6 maja 2009 r. ustanawiające wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90.
10. *Cywińska A.*: Tulatromycyna – nowy antybiotyk do leczenia chorób układu oddechowego u świń i bydła. *Zycie Wet.* 2004, 79, 567-570.
11. *Davis J. L., Gardner S. Y., Jones S. L.*: Pharmacokinetics of azithromycin in foals after i.v. and oral dose and disposition into phagocytes. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2002, 25, 99-104.
12. *Ewing P. J., Burrows G., Macallister C.*: Comparison of oral erythromycin formulations in the horse using pharmacokinetics profiles. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1994, 17, 17-23.
13. *Fiese E. F., Steffen S. H.*: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990, 25, 39-47.
14. *Filipiak K. J., Rewerski W., Kosior D. A.*: Farmakologia kliniczna spiramycyny na tle innych antybiotyków makrolidowych. *Farmacja Pol.* 1998, 54, 22-26.
15. *Foulds G., Shepard R. M., Johnson R. B.*: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990, 25, 73-82.
16. *Giguere S.*: Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin and erythromycin for the treatment of foals with Rhodococcus equi pneumonia. *J. Vet. Intern. Med.* 2004, 18, 568-572.
17. *Guz K., Bugla-Ploskońska G.*: Immunomodulatory i przeciwzapalne właściwości wybranych antybiotyków i chemioterapeutyków. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2007, 61, 828-837.
18. *Hunter R. P., Lynch M. J., Ericson J. F.*: Pharmacokinetics, oral bioavailability and tissue distribution of azithromycin in cats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1995, 18, 38-46.
19. *Jacks S., Giguere S., Gronwall R. R.*: Pharmacokinetics of azithromycin and concentration in body fluids and bronchoalveolar cells in foals. *Am. J. Vet. Res.* 2001, 62, 1870-1875.
20. *Kuo Cho-Chou, Jackson L., Lee A., Grayston T.*: In vitro activities of azithromycin, clarithromycin and other antibiotics against Chlamydia Pneumoniae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 40, 2669-2670.
21. *Labro M. T.*: Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or „immuno-fairy tales”? *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, 13, 615-650.
22. *Lakritz J., Wilson W. D., Marsh A. E., Mihalyi J. E.*: Effects of prior feeding on pharmacokinetics and estimated bioavailability after oral administration of a single dose of microencapsulated erythromycin base in healthy foals. *Am. J. Vet. Res.* 2000, 61, 1011-1015.
23. *Lambert H. P., O'Grady F. W.*: Makrolidy, [w:] *Antybiotyki i chemioterapia.* Wyd. Medyczne Warszawa 1993, 173.
24. *Lode H.*: The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991, 10, 807-812.
25. *Nowakowski M. A., Inskip P. B., Risk J. E., Skogerboe T. L., Benchaoui H. A., Meinert T. R., Sherington J., Sunderland S. J.*: Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamilide antibiotic in cattle. *Vet. Ther.* 2004, 5, 60-74.
26. *Retsema J., Fu Wenchi*: Macrolides: structures and microbial targets. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2001, 18, S3-S10.
27. *Retsema J., Girard A., Schelkly W., Manousos M., Anderson M., Bright G., Borovoy R., Brennan L., Mason R.*: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987, 31, 1939-1947.
28. *Shepard R. M., Falkner F. C.*: Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, 25, 49-60.
29. *Taylor D. E., Chang N.*: In vitro susceptibilities of campylobacter jejuni and campylobacter coli to azithromycin and erythromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, 35, 1917-1918.