

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Marek Malinowski

Apteki NOVA, Łódź

Azytromycyna i jej hydraty – analiza porównawcza

Azithromycin and its hydrates – comparison

Streszczenie

W pracy przedstawiono charakterystykę azytromycyny oraz jej aktywność metaboliczną. Azytromycyna, należąca do makrolidów II generacji, ma szerokie spektrum działania i wykazuje aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych. Mechanizm jej działania polega na wiązaniu się z rybosomami, co skutkuje inhibicją syntezy białek bakteryjnych.

Słowa kluczowe

azytromycyna, hydraty, makrolidy, jednowodny, dwuwodny, zapalenie

Abstract

The article discusses the characteristics of azithromycin and its metabolic function. Azithromycin belonging to macrolides II generation demonstrates a wide spectrum of activity, showing activity to Gram-positive and Gram-negative bacterias. Its action involves binding to ribosomes resulting in inhibition of bacterial protein synthesis.

Key words

azithromycin, hydrates, macrolide, monohydrate, dihydrate, inflammation

Wstęp

Azytromycyna, należąca do tzw. makrolidów, to substancja z grupy antybiotyków azalidowych, pochodnych erytromycyny. Jest jednym z leków nowej generacji, o szerokim spektrum działania [1, 2].

Makrolidy to antybiotyki zawierające w swojej strukturze charakterystyczny aglikon (o budowie pierścienia makrolidowego) utworzony przez 12–16-atomowy makrocycliczny rdzeń laktonowy. Związki te są syntetyzowane przez grzyby (*Streptomyces* spp.) oraz niektóre szczepy bakterii (*Arthrobacter* spp.). Do makrolidów należą m.in. erytromycyna, klarytromycyna, klindamycyna, linkomycyna, a także azytromycyna, mająca w swojej budowie 15-atomowy pierścień z wbudowanym atomem azotu [3, 4].

Aktywność mikrobiologiczna

Przedstawiciele makrolidów nowej – II generacji, do których należy m.in. azytromycyna, w porównaniu z makrolidami I generacji, np. erytromycyną, po podaniu doustnym działają dłużej i wykazują zasadniczo lepszą dostępność biologiczną. Mają szerokie spektrum działania – wykazują aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych, w tym: enterokoków, paciorkowców (przy infekcjach *Streptococcus* jest to lek z wyboru), pneumokoków, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Corynebacterium diphtheriae* i *Haemophilus influenzae*, a także innych mikroorganizmów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych (*Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*) [1, 4–7]. Azytromycyna znajduje też zastosowanie w leczeniu gronkowcowego (wywołanego przez *Staphylococcus aureus*) zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy [7]. Makrolidy wykazują skuteczność zbliżoną do penicylin naturalnych, dodatkowo rozszerzoną o kilka drobnoustrojów (np. *Chlamydia* spp., *Campylobacter* spp., *Bordetella* i *Mycoplasma*). Mogą być stosowane w leczeniu zapalenia migdałków (bardzo szybka i wysoka koncentracja substancji aktywnej w miejscu docelowym) oraz paciorkowcowego zapalenia gardła i zatok (wywołanego przez α - i β -hemolizujące paciorkowce) [6]. W zakażeniach gardła rekomendowane jest stosowanie dużych dawek azytromycyny (60 mg/kg m.c.) (rekomendacja NPOA).

Azytromycyna, podobnie jak inne antybiotyki makrolidowe, wykazuje aktywność bakterioobójczą na etapie wiązania się z rybosomami (podjednostkami 50S rybosomów), co prowadzi do immobilizacji peptydylo-tRNA, zahamowania translacji peptydylotransferazy, zahamowania translacji bakte-

ryjnego mRNA, a w efekcie do zahamowania biosyntezy białek bakteryjnych [3]. Warto odnotować fakt, że azytromycyna nie wykazuje wątrobowej inhibicji cytochromu P-450, przez co nie następuje negatywny proces spowalniania metabolizmu wielu leków (przyjmowanych przez chorego), takich jak antagoniści wapnia (amlodypina, nifedypina), benzodiaepiny (diazepam), statyny (atorwastatyna, lowastatyna, simwastatyna). Oznacza to, że antybiotyk ten nie wchodzi w istotne interakcje z wymienionymi grupami leków, co jest niewątpliwie jego dużą zaletą [2, 4].

Farmakokinetyka

Azytromycyna podawana jest głównie drogą doustną, ale także w postaci infuzji dożylnych, dlatego przy jej stosowaniu należy wziąć pod uwagę jej charakterystykę chemiczną i polimorfizm (lipofilność azytromycyny jednowodnej i dwuwodnej) wpływający na rozpuszczalność w środowisku wodnym i skuteczność dotarcia do docelowych narządów i tkanek [4]. Procesy farmakokinetyczne leków podawanych drogą doustną zachodzą na każdym etapie, na jakim znajduje się substancja w ustroju. Obejmują m.in. uwalnianie leku (rozpad formy i skuteczne rozpuszczenie aktywnej cząsteczki), wchłanianie leku (transport do krwi), dystrybucję (przenikanie leku do tkanek) oraz eliminację (usuwanie czynnego leku z płynów ustrojowych bądź związku, który uległ biotransformacji, lub metabolitów) [6].

Przemieszczanie się cząsteczek leku w organizmie podlega wielu ograniczeniom. Zasadniczymi barierami – zarówno na etapie wchłaniania, jak i dystrybucji – są błony komórkowe. Z przewodu pokarmowego wchłaniają się tylko te leki, których właściwości fizykochemiczne umożliwiają przejście przez błonę lipidową lub które korzystają ze swoich układów transportujących. Cząsteczki leku mogą pokonać tę barierę na drodze dyfuzji biernej, zachodzącej w wyniku istnienia różnicy stężeń (należy zwrócić szczególną uwagę na zdolność rozpuszczania i dysocjacji cząsteczki w wodnym środowisku ustroju). **Istotnym czynnikiem jest także zdolność związków do przenikania przez barierę lipidową – im bardziej związek jest lipofilny, tym szybciej i skuteczniej zachodzi ten proces [4].**

Na wchłanianie leku wpływają również inne czynniki, np. szybkość przepływu krwi, obecność innych substancji, czas kontaktu leku z barierą oraz powierzchnia tego kontaktu. Duża zmienność tego procesu odnotowywana jest zwłaszcza podczas

podania drogą doustną [4]. Na aktywność leku wpływa także stopień wiązania z białkami osocza (co unieczynnia część podanego leku) oraz wielkość i kształt cząsteczki. Od nich zależy skuteczność przenikania terapeutyku do docelowego narządu w odpowiednim stężeniu.

Azytromycyna podana doustnie dość szybko osiąga w tkankach wysokie stężenia (objętość dystrybucji 30 l/kg) – zwłaszcza w fibroblastach [1]. Część leków przeciwdrobnoustrojowych charakteryzuje niskie pKa i słaba rozpuszczalność lipidowa, co przekłada się na gorszą przenikalność do zmienionych chorobowo tkanek [8]. Dodatkowym niekorzystnym zjawiskiem jest lokalna zmiana pH organu wynikająca z toczącego się procesu zapalnego (chorobowego). W przypadku **azytromycyny występuje sytuacja odwrotna – komórkowe procesy zapalne, skutkujące zmianą odczynu, wywierają „korzystny” wpływ na penetrację tego leku do chorobowo zmienionych tkanek [4].**

Charakterystyka hydratów azytromycyny

Hydraty – określane w literaturze także mianem „wodziany” – to tzw. związki supermolekularne, powstałe na skutek reakcji addycji wody. Związki te nie mają wolnych (niezależnych) cząsteczek wody, lecz zawierają je w swojej strukturze krystalicznej w postaci „zaokludowanej”. Oznacza to, że atomy wodoru i grupy hydroksylowe (powstałe ze zdysocjowania cząsteczek wody) są połączone ze strukturą kryształu wiązaniem kowalencyjnym. Reprezentantem hydratów jest m.in. azytromycyna, dostępna w handlu w dwóch postaciach pseudopolimorficznych – monohydratu i dihydratu.

Z uwagi na zróżnicowane polimorficzne oraz odmienne właściwości farmakokinetyczne azytromy-

cyny jednowodnej i dwuwodnej określono dla obu tych form parametry profilu farmakokinetycznego, stopnie rozpuszczalności w środowisku wodnym, stopnie jonizacji, a także lipofilność. **Z dostępnej literatury wynika, że stopień rozpuszczalności wynosi 1,80 mg/ml ($\pm 0,81$) dla monohydratu, a 1,98 mg/ml ($\pm 0,11$) dla dihydratu. Z kolei większa lipofilność cząsteczki monohydratu, a także jej kształt i wielkość skutkują dłuższym okresem półtrwania i lepszą penetracją do zakaźnych tkanek, a przez to wyższą skutecznością terapeutyczną [2, 4, 5, 7].**

Piśmiennictwo

1. Kostowski W (red.). Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
2. Janiec W, Krupińska J (red.). Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. PZWL, Warszawa 2002; 23-28.
3. Montejo-Bernardo J, García-Granda S, Bayod-Jasanda MS i wsp. On the solid state conformation of azithromycin monohydrate and dihydrate pseudopolymorphs. Zeitschrift für Kristallographie 2005; 200: 66-73.
4. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J Antimicrob Chemother 1990; 25 Suppl A: 73-82.
5. Gandhi R, Pillai O, Thilagavathi R i wsp. Characterization of azithromycin hydrates. Eur J Pharm Sci 2002; 16: 175-184.
6. Timoumi S, Mangin D, Peczański R i wsp. Stability and thermophysical properties of azithromycin dihydrate. Arabian Journal of Chemistry 2014; 7: 189-195.
7. Retsema JA, Bergeron JM, Girard D i wsp. Preferential concentration of azithromycin in an infected mouse thigh model. J Antimicrob Chemother 1993; 31 Suppl. E: 5-16.
8. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D i wsp. Penetration of Antimicrobial Agents into the Prostate. Chemotherapy 2003; 49: 269-279.

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Marek Malinowski
e-mail: m.malinowski.farmacja@gmail.com