

# Мифы о лекарственных взаимодействиях Джозамицина

**Бельдиев С. Н.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Егорова И. В.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Кононова А. Г.**

*к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины*

**Медведева И. В.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Платонов Д. Ю.**

*д.м.н., заведующий, кафедра терапии и кардиологии*

**Колбасников С. В.**

*д.м.н., профессор, заведующий, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины*

*ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России*

**Автор для корреспонденции:** Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

В статье подробно рассмотрены три достаточно устойчивых мифа о лекарственных взаимодействиях макролидного антибиотика джозамицина, которые получили распространение в отечественной литературе за три десятилетия, прошедшие с момента появления препарата в России: 1) джозамицин не влияет на метаболизм других лекарственных средств; 2) джозамицин оказывает незначительное влияние на метаболизм других лекарственных средств; 3) джозамицин редко вступает в лекарственные взаимодействия.

**Ключевые слова:** Джозамицин, лекарственные взаимодействия

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30

**Для цитирования:** Бельдиев С. Н., Егорова И. В., Кононова А. Г., Медведева И. В., Платонов Д. Ю., Колбасников С. В. Мифы о лекарственных взаимодействиях джозамицина. *Медицина* 2020; 8(2): 10-30.

## Введение

Макролидный антибиотик джозамицин, разработанный японской фармацевтической компанией Yamanouchi Pharmaceutical (ныне – Astellas Pharma), используется в зарубежной клинической практике с 1970 г. [1]. В России джозамицин стал доступен для широкого применения с начала 90-х годов прошлого века, когда был зарегистрирован препарат Вильпрафен (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) [2,3]. Позднее в России

были зарегистрированы еще два препарата джозамицина: в 2010 г. – Вильпрафен Солютаб (таблетки диспергируемые) и в 2017 г. – Вильпрафен (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) [4,5].

К настоящему времени накопленные за рубежом данные о лекарственных взаимодействиях джозамицина сравнительно полно представлены только в инструкции к препарату Вильпрафен в гранулах, предназначенному для применения в педиатрической практике [5]. Инструкции к обоим таблетированным препаратам содержат неполные и частично устаревшие сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина, что может вести к его недостаточно безопасному применению у взрослых пациентов. Кроме того, этому могут способствовать устаревшие и/или неполные сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина, приведенные в ряде отечественных статей и монографий, опубликованных за годы, прошедшие с момента регистрации препарата. Поскольку такие сведения продолжают появляться в отечественной литературе и после того, как в России стал доступен гранулированный джозамицин с обновленной инструкцией, необходимо остановиться на них подробнее. Условно эти сведения могут быть разделены на три основных мифа о лекарственных взаимодействиях джозамицина.

## Миф № 1. Джозамицин не влияет на метаболизм других лекарственных средств

В 1983 г. две группы французских исследователей независимо друг от друга опубликовали работы, в которых высказывалось предположение, что джозамицин, в отличие от прежних макролидов (тролеандомицина, эритромицина), не должен сколь-либо существенно повышать плазменные концентрации лекарственных средств (ЛС), метаболизирующихся в организме человека при участии микросомальных ферментов печени [6,7]. Основанием для предположения стали полученные исследователями данные о том, что *in vivo* у лабораторных животных и *in vitro* джозамицин, в отличие от тролеандомицина и эритромицина, не влияет на активность НАДФ-цитохром С редуктазы и не способен ингибировать активность цитохрома Р-450 путем образования прочных нитрозоалкановых соединений [6,7].

В качестве дополнительного аргумента в пользу выдвинутой гипотезы авторы работ ссылались на результаты фармакокинетических исследований и описанные к 1983 г. клинические случаи, свидетельствующие о том, что у человека тролеандомицин и эритромицин повышают плазменные концентрации и/или усиливают токсические эффекты теофиллина, эрготамина, карбамазепина и ряда других ЛС, в биотрансформации которых участвуют ферменты системы цитохрома Р-450 [6,7]. При этом в выполненном к тому времени исследовании джозамицин не влиял на плазменные концентрации теофиллина у взрослых пациентов [8], и, хотя в 1981 г. был описан клинический случай острого эрготизма при совместном приеме джозамицина с эрготамином [9],

исследователи вполне резонно сочли, что одного случая недостаточно для опровержения выдвинутой ими гипотезы [6,7].

Однако вскоре после опубликования работ 1983 г. стали появляться клинические наблюдения, в которых джозамицин усиливал токсические эффекты и/или повышал плазменные концентрации других ЛС, метаболизирующихся с участием ферментов системы цитохрома Р-450 – бромкриптина (1984), карбамазепина (1987), триазолама (1987), циклоспорина (1987) [10-13]. Кроме того, было показано, что у детей, в отличие от взрослых, прием джозамицина сопровождается повышением плазменных концентраций теофиллина (1989) [14].

В 1991 г. был опубликован подготовленный итальянскими исследователями Р. Periti и соавт. обстоятельный обзор, посвященный фармакокинетическим лекарственным взаимодействиям макролидов [15]. Обобщив имеющиеся экспериментальные данные и результаты фармакокинетических исследований, авторы обзора разработали классификацию, в которой все макролиды были разделены на три группы в зависимости от способности инактивировать цитохром Р-450 и влиять на метаболизм других ЛС. В первую группу вошли макролиды с наиболее мощным действием (тролеандомицин, эритромицин), во вторую – макролиды, оказывающие менее выраженное влияние (джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, миокамицин, рокситромицин, флуритромицин), в третью – макролиды, не влияющие, согласно накопленным к тому времени данным, на метаболизм других ЛС (азитромицин, диритромицин, рокитамицин, спирамицин) [15].

Таким образом, к тому моменту, когда Вильпрафен был впервые зарегистрирован в России, уже не оставалось сомнений в том, что джозамицин способен замедлять метаболизм ряда ЛС и приводить к возникновению симптомов их передозировки. Тем не менее, на протяжении последующих десятилетий в отечественной литературе продолжали появляться публикации, в которых утверждалось, что джозамицин не влияет на метаболизм других ЛС (табл. 1) [16-21].

**Таблица 1. Примеры утверждений, отрицающих влияние джозамицина на метаболизм других ЛС**

Год	Примеры
2000	Не отмечено влияния вильпрафена на печеночный фермент – НАДФ-цитохром С-редуктазу. Следовательно, не влияя на эти ферменты, Вильпрафен не влияет на метаболизм других препаратов (в частности, теофиллина) при одновременном приеме [16].
2006	Джозамицин – макролидный антибиотик, который выгодно отличается от своих предшественников тем, что не влияет на метаболизм печеночных ферментов. Вильпрафен не связывается с цитохромом Р-450, важным компонентом метаболических систем печени. Не отмечено также влияния на другой важный печеночный фермент – НАДФ-цитохром-С редуктазу. Следовательно, не влияя на эти ферменты, джозамицин не оказывает действия на метаболизм других препаратов (в частности, теофиллина) при одновременном приеме [17].
2009	Джозамицин обладает лучшей переносимостью по сравнению с эритромицином и рядом других макролидов, не усиливает перистальтику кишечника, не оказывает влияния на цитохром Р-450. Это особенно важно при одновременном применении джозамицина и других ЛС ввиду отсутствия

	их взаимодействия на уровне ферментов печени [18].
2013	Вильпрафен не связывается с цитохромом Р-450, важным компонентом метаболических систем и, в отличие от эритромицина, не оказывает на них влияния. Не отмечено влияния препарата и на другой важный печеночный фермент – НАДФ-цитохром С-редуктазу. Таким образом, не влияя на эти ферменты, Вильпрафен не влияет на метаболизм других принимаемых пациентом препаратов [19].
2015	Для 14-членных макролидов характерно взаимодействие с микросомальными ферментами печени, что в свою очередь способствует увеличению концентрации других ЛС в плазме крови. У 16-членных макролидов, в частности джозамицина, таких свойств нет [20].
2018	Джозамицин – макролидный антибиотик, который выгодно отличается от своих предшественников. Препарат не влияет на метаболизм печеночных ферментов, так как не связывается с цитохромом Р-450, важным компонентом метаболических систем печени. Также не отмечено его влияния на не менее важный печеночный фермент – НАДФ-цитохром-С-редуктазу. Следовательно, не влияя на эти ферменты, джозамицин не оказывает действия на метаболизм других препаратов при одновременном приеме [21].

Примечательно, что ни одно из утверждений, процитированных в таблице 1, не подкреплено в тексте соответствующих публикаций ссылками на какие-либо литературные источники. Иными словами, гипотеза, выдвинутая за рубежом в 80-е годы прошлого века и тогда же опровергнутая, фигурирует в этих публикациях в качестве аксиомы, не требующей доказательств.

## Миф № 2. Джозамицин оказывает незначительное влияние на метаболизм других лекарственных средств

В 1998 г. вышла в свет отечественная монография «Макролиды в современной клинической практике» [22], заложившая основы для формирования мифа № 2, в котором влияние джозамицина на метаболизм других ЛС хотя и не отрицается полностью, как в мифе № 1, но при этом существенно преуменьшается. В монографии приведена химическая классификация, разделяющая макролиды на 3 группы в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце молекулы: 14-членные (диритромицин, кларитромицин, олеандомицин, рокситромицин, тролеандомицин, флуритромицин, эритромицин), 15-членные или азалиды (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, лейкомицин, мидекамицин, миокамицин, рокитамицин, спирамицин). При этом авторы монографии, ссылаясь на обзор P. Periti и соавт. (1991) [15], сообщают следующее:

«Макролиды метаболизируются в печени при участии мультиферментной системы цитохрома Р-450 (изоформа СYP3A4)... Наиболее сильными ингибиторами цитохрома Р-450 являются 14-членные макролиды, которые в процессе своей биотрансформации могут превращаться в особые нитрозоалкановые формы... Азалиды и 16-членные макролиды характеризуются значительно более низкой способностью к образованию нитрозоалкановых соединений и, следовательно, их влияние на метаболизм других препаратов менее вероятно... Джозамицин в более слабой степени, чем эритромицин и кларитромицин, ингибирует микросомальную систему цитохрома Р-450» [22].

Очевидно, что процитированные утверждения не полностью соответствуют тому, о чем говорится в обзоре. Согласно приведенной в нем классификации (см. предыдущий раздел), группу наиболее сильных ингибиторов цитохрома P-450 образуют два 14-членных макролида – тролеандомицин и эритромицин. Однако три 14-членных макролида (klarитромицин, рокситромицин и флуритромицин) наряду с тремя 16-членными (джозамицином, мидекамицином и миокамицином) составляют группу умеренных ингибиторов цитохрома P-450, а еще один 14-членный макролид (диритромицин) отнесен к группе препаратов, не влияющих на метаболизм других ЛС. При этом в обзоре нет указаний на то, что джозамицин в меньшей степени, чем klarитромицин ингибирует микросомальную систему цитохрома P-450 [15].

Несмотря на неполное соответствие первоисточнику, утверждения, изложенные в монографии 1998 г., в последующие годы получили распространение в отечественной литературе, причем подверглись дальнейшей трансформации, в результате которой джозамицин стал рассматриваться как препарат, обладающий меньшим влиянием на метаболизм других ЛС по сравнению не только с 14-членными, но и 15-членными макролидами. Например, в «Практическом руководстве по антиинфекционной химиотерапии», изданном в 2002 г., отмечалось:

«Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома P-450 в печени. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: klarитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин» [23].

Однако в следующем издании руководства, вышедшем в 2007 г., в соответствующее положение были внесены коррективы:

«Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома P-450 в печени. По степени выраженности сродства к указанному ферменту и, таким образом, вероятности лекарственных взаимодействий макролиды можно разделить на 3 группы: 1) наименьшее сродство (спирамицин, джозамицин, мидекамицин); 2) умеренная степень сродства (klarитромицин, рокситромицин, азитромицин); 3) наиболее высокое сродство (эритромицин)» [24].

Как видим, в классификации 2007 г. джозамицин переместился в группу макролидов с наименьшей степенью сродства к цитохрому P-450, тогда как азитромицин – в группу макролидов с умеренной степенью сродства и, соответственно, с более выраженным влиянием на метаболизм других ЛС. Следует отметить, что в период между 2002 г. и 2007 г. появились данные, опровергающие прежние представления об азитромицине как препарате, не вступающем во взаимодействие с другими ЛС. Так, в опубликованной в 2003 г. работе было продемонстрировано повышение пиковой и суточной концентраций циклоспорина в плазме крови пациентов с пересаженной почкой в среднем на 19% и 7% соответственно при добавлении к терапии азитромицина [25]. Вместе с тем, эти данные

не давали оснований для того, чтобы изменить место азитромицина по отношению к джозамицину в классификации макролидов по степени их влияния на метаболизм других ЛС, так как еще в 1992 г. было показано, что у реципиентов донорских органов, получающих циклоспорин, джозамицин повышает плазменные концентрации последнего в 1,7-5,3 раза [26].

Необходимо также добавить, что более чем за год до выхода в свет руководства 2007 г. произошло событие, которое, казалось бы, должно было окончательно убедить отечественных исследователей в ошибочности представлений о джозамицине как макролиде, не влияющем или минимально влияющем на метаболизм других ЛС. В ноябре 2005 г. в России был зарегистрирован антиангинальный препарат ивабрадин (Кораксан) [27], в инструкции к которому с момента регистрации и по сей день указано следующее:

«Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, противопоказано. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз» [28].

По-видимому, инструкция к ивабрадину осталась незамеченной создателями отечественного руководства 2007 г., а также авторами журнальных публикаций, в которых на протяжении последующих лет продолжали появляться утверждения, подобные тем, что приведены в руководстве 2007 г. (табл. 2) [29-32].

**Таблица 2. Примеры утверждений, преуменьшающих влияние джозамицина на метаболизм других ЛС**

Год	Примеры
2009	Джозамицин по основным характеристикам близок к другим 16-членным макролидам, незначительно ингибирует цитохром P-450 [29].
2011	14- и 15-членные макролиды повышают концентрации теофиллина, вальпроата, мидазолама, антиаритмиков IA и III класса, дигоксина, амиодарона, дроперидола, циклоспорина и других иммуносупрессоров, хинолонов, эрготамина, терфенадина, кетоконазола и др., что может повлечь за собой развитие токсичности. Джозамицин оказывает менее выраженное ингибирующее влияние на микросомальные ферменты печени, поэтому лекарственные взаимодействия джозамицина выражены в минимальной степени [30].
2015	Известно, что 16-членный макролидный антибиотик выгодно отличается от своих предшественников (14-членных и 15-членных). Препарат джозамицин оказывает менее выраженное влияние на метаболизм печеночных ферментов, <...> обладает высокой биодоступностью и минимальным взаимодействием с другими лекарственными препаратами, в отличие от его предшественника – 14-членного макролида – klarитромицина [31].
2019	Kларитромицин вступает в лекарственное взаимодействие с гиполипидемическими препаратами, антагонистами кальция, амиодароном, бензодиазепинами, трициклическими антидепрессантами, антидепрессантами – селективными ингибиторами обратного захвата

серотонина, опиоидными анальгетиками, противогрибковыми средствами, противоопухолевыми препаратами... Джозамицин характеризуется минимальным воздействием на систему цитохрома Р-450 и метаболизм других препаратов в печени [32].
--

### Миф № 3. Джозамицин редко вступает в лекарственные взаимодействия

В период после регистрации в России первого препарата джозамицина (Вильпрафен в таблетках, покрытых пленочной оболочкой) в зарубежной литературе продолжали появляться все новые и новые данные о его лекарственных взаимодействиях. Помимо сведений о взаимодействии с ивабрадином, в этот период были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что джозамицин способен повышать плазменные концентрации и/или усиливать токсические эффекты амитриптилина (1992), аценокумарола (1993), дизопирамида (1993), колхицина (1996), цизаприда (2000), эбастина (2002) и других ЛС, метаболизирующихся при участии СYP3A4 [33-39]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях (1994, 2000) было установлено, что джозамицин снижает активность транспортного белка Р-гликопротеина (Р-gp), участвующего в элиминации многих ЛС, в том числе и тех, на метаболизм которых СYP3A4 не влияет, например, дигоксина [39-41]. Клиническое значение этого механизма взаимодействия подтвердилось в 2006 г., когда был описан случай дигиталисной интоксикации у ребенка, возникшей после того, как к лечению дигоксином был добавлен джозамицин, что привело к увеличению плазменной концентрации дигоксина в 1,5 раза, по отношению к исходному уровню [42].

Полученные за рубежом данные о конкретных ЛС, метаболизм и элиминацию которых замедляет джозамицин, нашли лишь частичное отражение в отечественной литературе, при этом в ряде отечественных публикаций прямо указано, что для джозамицина характерна минимальная частота лекарственных взаимодействий (табл. 3) [29,43-46]. По-видимому, определенную роль в распространении данного мифа сыграли официальные инструкции к таблетированным препаратам Вильпрафен и Вильпрафен Солютаб, содержащие вплоть до настоящего времени далеко не полные, а отчасти и давно устаревшие сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина (табл. 4) [3,4]. Так, в обеих инструкциях отмечено, что имеется только одно сообщение («единичное наблюдение») об усилении вазоконстрикции после совместного назначения алкалоидов спорыньи и джозамицина (табл. 4) [3,4]. В действительности же, к моменту регистрации Вильпрафена в России было описано уже два таких случая – в 1981 г. и в 1986 г., а несколько позднее, в 1995 г., появилось третье сообщение [9, 47, 48].

**Таблица 3. Примеры утверждений, преуменьшающих частоту лекарственных взаимодействий джозамицина**

Год	Примеры
2005	Как и все антибиотики группы макролидов, джозамицин метаболизируется в печени системой цитохрома Р-450. В связи с этим он может взаимодействовать с другими препаратами, которые биотрансформируются теми же изоферментами. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме производных эрготамина, учитывая возможность развития спазма сосудов конечностей. В отличие от эритромицина, джозамицин слабо влияет на фармакокинетику теофиллина, хотя при длительном лечении или применении высоких доз последнего возможна кумуляция. Джозамицин может вызвать повышение сывороточных концентраций циклоспорина. Макролиды нельзя применять в сочетании с астемизолом и терфенадином [43].
2009	Клинически значимые взаимодействия джозамицина зарегистрированы лишь при сочетании с карбамазепином и циклоспорином (замедление их элиминации) [29].
2015	Доказано, что джозамицин не влияет на моторику и микрофлору кишечника. Риск лекарственных взаимодействий у этого препарата минимален [44].
2016	Среди макролидов улучшенными фармакокинетическими свойствами обладают азитромицин и кларитромицин. Благоприятный профиль безопасности и минимальную частоту лекарственных взаимодействий имеют джозамицин и спирамицин [45].
2018	Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии (ВП) у амбулаторных пациентов: следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин) [46].

**Таблица 4. Сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина из инструкций к таблетированным препаратам Вильпрафен и Вильпрафен Солютаб**

ЛС	Пояснения
Алкалоиды спорыньи	Имеются отдельные сообщения об усилении вазоконстрикции после совместного назначения алкалоидов спорыньи и антибиотиков из группы макролидов, в том числе единичное наблюдение на фоне приема джозамицина.
Антигистаминные препараты	При совместном назначении джозамицина и антигистаминных препаратов, содержащих терфенадин или астемизол, может возрастать риск развития угрожающих жизни аритмий.
Дигоксин	При одновременном назначении джозамицина и дигоксина возможно повышение уровня последнего в плазме крови.
Ксантины	Некоторые представители группы макролидов замедляют элиминацию ксантинов (теофиллина), что может привести к появлению признаков интоксикации. Клинико-экспериментальные исследования указывают на то, что джозамицин оказывает меньшее влияние на элиминацию теофиллина, чем другие макролиды.
Циклоспорин	Совместное назначение джозамицина и циклоспорина может вызывать повышение уровня циклоспорина в плазме крови и повышать риск нефротоксичности. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина в плазме.
Другие антибиотики	Так как бактериостатические антибиотики <i>in vitro</i> могут снижать антимикробный эффект бактерицидных, следует избегать их совместного назначения. Джозамицин не следует назначать совместно с линкозамидами, так как возможно обоюдное снижение их эффективности.

\* ЛС – лекарственные средства. Адаптировано из [3,4].



Сравнительно полное описание лекарственных взаимодействий джозамицина приведено в настоящее время только в инструкции к гранулированному Вильпрафену (табл. 5-7), который, как уже отмечалось во введении, зарегистрирован в России в 2017 г. и предназначен для использования в педиатрической практике [5].

**Таблица 5. Лекарственные средства, применение которых совместно с джозамицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов\***

ЛС	Пояснения
Ивабрадин	В результате взаимодействия повышается концентрация ивабрадина в плазме крови и связанные с ним побочные эффекты (из-за ингибирования печеночного метаболизма ивабрадина).
Колхицин	Результатом взаимодействия является повышение риска возникновения побочных эффектов колхицина, включая потенциально смертельные.
Цизаприд, пимозид	В результате взаимодействия повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт».
Эрготамин, дигидроэрготамин	Результатом взаимодействия является риск выраженного сужения сосудов (эрготизм) с возможным развитием некроза конечностей (из-за ингибирования печеночного метаболизма и элиминации алкалоидов спорыньи).

\* ЛС – лекарственные средства. Адаптировано из инструкции по применению препарата Вильпрафен (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) [5].

**Таблица 6. Лекарственные средства, применение которых совместно с джозамицином не рекомендуется\***

ЛС	Пояснения
Агонисты дофаминовых рецепторов	Бромокриптин, каберголин, лизурид, перголид. Повышение концентрации агонистов дофаминовых рецепторов в плазме крови с потенциальным усилением их активности, появлением симптомов передозировки.
Антигистаминные средства: эбастин, терфенадин, астемизол	Эбастин. Повышение риска жизнеугрожающих аритмий у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Терфенадин и астемизол. Во время совместного применения джозамицина и антигистаминных препаратов, содержащих терфенадин или астемизол, может быть увеличен риск развития жизнеугрожающих аритмий.
Галофантрин	Повышение риска желудочковых аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsades de pointes»). По возможности следует отменить прием джозамицина. Если отменить одновременный прием лекарственных препаратов невозможно, необходим мониторинг интервала QT и ЭКГ.
Дизопирамид	Повышение риска развития побочных эффектов дизопирамида: тяжелой гипогликемии, увеличения продолжительности интервала QT и жизнеугрожающих аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт». Необходим мониторинг клинических и лабораторных данных, а также регулярный контроль ЭКГ.
Такролимус	Повышение концентрации в плазме крови такролимуса и креатинина в результате ингибирования метаболизма такролимуса в печени.
Триазолам	Несколько случаев усиления побочных эффектов триазолама (расстройства поведения).

\* ЛС – лекарственные средства. Адаптировано из инструкции по применению препарата Вильпрафен (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) [5].

**Таблица 7. Лекарственные средства, применение которых совместно с джозамицином требует соблюдения осторожности\***

ЛС	Комментарий
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин)	Возможно усиление эффекта антикоагулянтов непрямого действия, повышение риска развития кровотечения. Необходим частый контроль международного нормализованного отношения (МНО). Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы антикоагулянтов непрямого действия во время совместного применения с джозамицином, а также в некоторых случаях – после прекращения применения джозамицина.
Дигоксин	При совместном назначении джозамицина и дигоксина возможно повышение уровня последнего в плазме крови.
Карбамазепин	Возможно увеличение концентрации карбамазепина в плазме крови и развитие симптомов передозировки в связи с ингибированием его печеночного метаболизма. Рекомендуется проводить мониторинг состояния пациента и концентрации карбамазепина в плазме крови. Может потребоваться снижение дозы карбамазепина.
Силденафил	Возможно увеличение концентрации силденафила в плазме крови, повышение риска артериальной гипотензии. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу силденафила.
Теofilлин, аминофиллин	Следует соблюдать осторожность при совместном применении джозамицина с теofilлином или аминофиллином, т.к. существует риск увеличения концентрации теofilлина в плазме крови, особенно у детей.
Циклоспорин	Совместное назначение джозамицина и циклоспорина может вызывать повышение уровня циклоспорина и креатинина в плазме крови и повышать риск нефротоксичности. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови и функцию почек. Доза циклоспорина должна быть скорректирована во время совместного применения с джозамицином, а также после прекращения применения джозамицина.
Другие антибактериальные препараты	Поскольку бактериостатические антибиотики <i>in vitro</i> могут уменьшать антимикробное действие бактерицидных антибиотиков, их одновременного применения следует избегать. Джозамицин не следует одновременно применять с линкозамидами в связи с возможным взаимным уменьшением эффективности

\* ЛС – лекарственные средства. Адаптировано из инструкции по применению препарата Вильпрафен (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) [5].

Очевидно, что сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина, приведенные в инструкции к гранулированному Вильпрафену (табл. 5-7) [5], существенно отличаются от сведений, содержащихся в инструкциях к таблетированным препаратам Вильпрафен и Вильпрафен Солютаб (табл. 4) [3,4]. Можно ожидать, что по мере того, как содержание «детской» инструкции будет становиться известным все более широкому кругу не только педиатров, но и представителей других медицинских специальностей, в отечественной литературе постепенно перестанут появляться публикации, поддерживающие существование мифов о лекарственных взаимодействиях джозамицина. Вместе с тем, не исключено, что это произойдет не скоро. Ведь, как показывают примеры, приведенные в настоящей работе, а также в наших предыдущих работах [49-52], сведения, не соответствующие сложившимся представлениям, могут годами оставаться незамеченными либо подвергаются произвольной интерпретации и в таком виде в течение многих лет повторяются из публикации в публикацию без проверки на соответствие содержанию первоисточника. На наш взгляд, сведения, приведенные в

инструкции к Вильпрафену в гранулах, вполне могут быть интерпретированы так, что миф № 3 продолжит свое существование, возможно, в слегка модифицированной форме, в которой будет сделан акцент на «незначительной» («минимальной») частоте лекарственных взаимодействий джозамицина, по сравнению с 14-членными макролидами, прежде всего, с кларитромицином. В пользу данного предположения свидетельствует следующее.

Во-первых, многие из перечисленных в «детской» инструкции ЛС, метаболизм и/или выведение которых замедляет джозамицин, не зарегистрированы в настоящее время в России – астемизол, галофантрин, дигидроэрготамин, дизопирамид, колхицин, лизурид, перголид, пимозид, терфенадин, триазолам, цизаприд [52]. Поэтому актуальный для отечественной практики перечень лекарственных взаимодействий джозамицина по-прежнему может восприниматься как сравнительно небольшой («незначительный»).

Во-вторых, даже с учетом ЛС, не зарегистрированных в России, приведенный в «детской» инструкции перечень взаимодействий джозамицина существенно уступает в количественном отношении перечню лекарственных взаимодействий кларитромицина, содержащемуся в инструкциях к препаратам последнего, например, в инструкции к препарату Клацид [53]. Поэтому, сравнивая инструкции, можно по-прежнему утверждать, что частота лекарственных взаимодействий джозамицина относительно невелика («минимальна»).

В-третьих, в инструкциях к препаратам кларитромицина упоминаются механизмы, посредством которых кларитромицин замедляет метаболизм и/или выведение других ЛС – ингибирование CYP3A4 и/или P-gp [53]. В инструкции к Вильпрафену в гранулах, так же, как и в обеих инструкциях к Вильпрафену в таблетках, соответствующие сведения отсутствуют. Поэтому при ознакомлении с этими инструкциями вряд ли возникнет предположение, что спектр потенциальных взаимодействий джозамицина не ограничивается перечисленными в них ЛС, но, возможно, включает и другие ЛС, в метаболизме и/или выведении которых участвуют CYP3A4 и/или P-gp.

И, наконец, в последние годы получены дополнительные сведения о лекарственных взаимодействиях кларитромицина, еще не нашедшие отражения в инструкциях к его препаратам. Например, в фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев показано, что кларитромицин значительно, в 1,5-2 раза, повышает плазменные концентрации новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – дабигатрана, ривароксабана, апиксабана [52,54]. В отличие от кларитромицина, о взаимодействиях джозамицина с недавно введенными в практику препаратами, в частности, с теми же НОАК, к настоящему времени не сообщалось. Нарастающий разрыв между кларитромицином и джозамицином по количеству описанных в литературе взаимодействий с другими ЛС также может способствовать дальнейшему существованию мифа № 3.

Следует, однако, учитывать, что количественные различия обусловлены в первую очередь менее широким применением джозамицина в клинической практике, так как его препараты, в отличие от препаратов кларитромицина, не зарегистрированы в ряде стран, например, в США [55]. Поэтому пострегистрационные данные о лекарственных взаимодействиях, в том числе в виде публикаций с описанием клинических случаев, накапливаются у джозамицина медленнее, чем у кларитромицина. Кроме того, в США и ряде других стран, включая Россию, в список ингибиторов CYP3A4, рекомендованных для использования в предрегистрационных фармакокинетических исследованиях новых ЛС, входит кларитромицин, а не джозамицин [56,57]. В результате перечень ЛС, на фармакокинетику которых влияет кларитромицин, год от года продолжает пополняться за счет новых препаратов, изученных в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Аналогичные исследования с джозамицином проводятся крайне редко: последнее из них – это выполненное много лет назад исследование, продемонстрировавшее 7-8-кратное повышение плазменной концентрации ивабрадина (Кораксана) при его совместном приеме с джозамицином [58]. Естественно, что, если бы джозамицин использовался в повседневной практике и в фармакокинетических исследованиях столь же широко, как кларитромицин, перечень его взаимодействий с лекарствами-субстратами CYP3A4 и/или P-gp был бы намного шире: по некоторым оценкам, количество ЛС, на биотрансформацию которых потенциально способен влиять джозамицин, уже к 2015 г. превысило тысячу наименований [59].

## Заключение

Как отмечается в статье, опубликованной в журнале «Медицина» в 2018 г., в некоторых отечественных клинических рекомендациях приводятся более широкие показания к назначению джозамицина, чем в зарубежных руководствах, что, по мнению авторов статьи, обусловлено не столько клиническими и фармакокинетическими данными об эффективности и безопасности препарата, по сравнению с другими макролидами, сколько коммерческой составляющей в его продвижении на российском фармацевтическом рынке [60]. Не исключено, что определенную роль в появлении различий между российскими и зарубежными рекомендациями сыграли мифологические представления о лекарственных взаимодействиях джозамицина, получившие распространение в отечественной литературе. В практической работе важно помнить о том, что по выраженности и частоте взаимодействий с другими ЛС джозамицин, по-видимому, существенно превосходит азитромицин и близок в этом отношении к кларитромицину. Поэтому до появления прямых сравнительных исследований, опровергающих данное предположение, представляется целесообразным при назначении джозамицина совместно с лекарствами-субстратами CYP3A4 и/или P-гликопротеина соблюдать те же меры предосторожности, что и при назначении кларитромицина.

## Литература

1. Yongue J. Origins of innovation in the Japanese pharmaceutical industry: The case of Yamanouchi Pharmaceutical Company (1923-1976). *Japanese Research in Business History* 2005; 22: 109-135. doi: 10.5029/jrbh.22.109.
2. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: справочник. М.: АстраФармСервис, 1993. 720 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вильпрафен® (джозамицин; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 30.05.2020).
4. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция (информация для специалистов) по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вильпрафен® Солютаб (джозамицин; таблетки диспергируемые). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 30.05.2020).
5. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вильпрафен® (джозамицин; гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 30.05.2020).
6. Larrey D., Tinel M., Pessayre D. Formation of inactive cytochrome P-450 Fe(II)-metabolite complexes with several erythromycin derivatives but not with josamycin and midecamycin in rats. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(9): 1487-1493. doi: 10.1016/0006-2952(83)90470-7.
7. Delaforge M., Jaouen M., Mansuy D. Dual effects of macrolide antibiotics on rat liver cytochrome P-450. Induction and formation of metabolite-complexes: a structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(15): 2309-2318. doi: 10.1016/0006-2952(83)90178-8.
8. Brazier J.L., Kofman J., Faucon G., Perrin-Fayolle M., Lepape A., Lanoue R. Retard d'elimination de la theophylline du a la troleandomycine. Absence d'effet de la josamycine. *Therapie* 1980; 35(4): 545-549. PMID: 6970422.
9. Grolleau J.Y., Martin M., de la Guerrande B., Barrier J., Peltier P. Ergotisme aigu lors d'une association josamycine/tartrate d'ergotamine. *Therapie* 1981; 36(3): 319-321. PMID: 7292409.
10. Montastruc J.L., Rascol A. Traitement de la maladie de Parkinson par doses élevées de bromocriptine. Interaction possible avec la josamycine. *Presse Medicale* 1984; 13: 2267-2268. PMID: 6239177.
11. Vinçon G., Albin H., Demotes-Mainard F., Guyot M., Bistue C., Loiseau P. Effects of josamycin on carbamazepine kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(3): 321-323. doi:10.1007/bf00607583.
12. Hugues F.C., Jouglard J., Le Jeune C., Moulin M., Begaud B. Accidents psychiques liés à l'inhibition du catabolisme des benzodiazépines. *La Revue de Médecine Interne* 1987; 8(4): 433-436. doi: 10.1016/s0248-8663(87)80021-8.
13. Kreft-Jais C., Billaud E.M., Gaudry C., Bedrossian J. Effect of josamycin on plasma cyclosporine levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(3): 327-328. doi: 10.1007/bf00607585.
14. Pavesio D., Mora P., Leone L., Moresco V., Girardo G. Interazione macrolidi-teofillina (Esperienze in pediatria). *Minerva Pediatrica* 1989; 41: 323-328. PMID: 2601650.
15. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23(2): 106-131. doi: 10.2165/00003088-199223020-00004.
16. Васильев М.М., Смирнова А.А. Вильпрафен (джозамицин) в терапии больных урогенитальным хламидиозом: пособие для врачей. М., 2000. 16 с.

17. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С., Попова Н.Ю., Бойко Е.А. Место джозамицина в лечении урогенитального хламидиоза: фармакоэкономическое обоснование. *Международный медицинский журнал* 2006; (1): 86-93.
18. Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Возможности терапии урогенитальной микоплазменной инфекции при беременности. *Трудный пациент* 2009; 7(12): 17-23.
19. Молочков В.А., Гуцин А.Е., Балюра Е.В. Вильпрафен в комплексном лечении хронического урогенитального хламидиоза. *Сеченовский вестник* 2013; 1(11): 55-58.
20. Хохлова Т.А., Полякова А.С., Бакрадзе М.Б. Место джозамицина в терапии острых респираторных инфекций бактериальной этиологии у детей. *Медицинский совет* 2015; (1): 7-11. doi: 10.21518/2079-701X-2015-1-7-11.
21. Тютюнник В.Л., Вересова А.А., Сироткина Е.А., Кан Н.Е. Воспалительные заболевания органов малого таза: основные принципы терапии. *Медицинский совет* 2018; (12): 160-163. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-160-163.
22. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 302 с.
23. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес, 2002. 384 с.
24. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
25. Bachmann K., Jauregui L., Chandra R., Thakker K. Influence of a 3-day regimen of azithromycin on the disposition kinetics of cyclosporine A in stable renal transplant patients. *Pharmacol Res* 2003; 47(6): 549-554. doi: 10.1016/s1043-6618(03)00018-5.
26. Azanza J.R., Catalán M., Alvarez M.P., Sádaba B., Honorato J., Llorens R. et al. Possible interaction between cyclosporine and josamycin: a description of three cases. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(5): 572-575. doi: 10.1038/clpt.1992.65.
27. Кораксан (ивабрадин) – новый препарат для лечения стабильной стенокардии. *Клиническая фармакология и терапия* 2006; (1): 80.
28. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан (ивабрадин; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 30.05.2020).
29. Косарев В.В., Бабанов С.А. Макролиды в лечении инфекций бактериальной природы. *Трудный пациент* 2009; 7(11): 23-25.
30. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. *Педиатрия* 2011; 90(5): 124-128.
31. Пикуза О.И., Закирова А.М., Ибрагимова Ж.Р., Пикуза А.В., Рашитов Л.Ф. Эффективность и безопасность применения макролидов в терапии внебольничных пневмоний у детей. *Лечащий врач* 2015; 9: 47.
32. Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля. *Эффективная фармакотерапия* 2019; 15(18): 88-96.
33. Sánchez Romero A., Calzado Solaz C. Posible interacción entre josamicina y amitriptilina. *Medicina Clínica* 1992; 98(7): 279. PMID: 1560711.

34. Auzepey P., Graïni L., Dechaubry V. Accident hémorragique grave par interaction josamycine-acénocoumarol. *Réanimation Urgences* 1993; 2(2): 120-123. doi: 10.1016/S1164-6756(05)80357-3.
35. Echizen H., Kawasaki H., Chiba K., Tani M., Ishizaki T. A potent inhibitory effect of erythromycin and other macrolide antibiotics on the mono-N-dealkylation metabolism of disopyramide with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264(3): 1425-1431. PMID: 8450476.
36. Borron S.W., Scherrmann J.M., Baud F.J. Markedly altered colchicine kinetics in a fatal intoxication: examination of contributing factors. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15(11): 885-890. doi:10.1177/096032719601501104.
37. Bohets H., Lavrijsen K., Hendrickx J., van Houdt J., van Genechten V., Verboven P., et al. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cisapride: in vitro studies of potential co-medication interactions. *Br J Pharmacol* 2000; 129(8): 1655-1667. doi:10.1038/sj.bjp.0703246.
38. Allongement de l'intervalle QT et antihistaminiques H1. *La Revue Prescrire* 2002; 22(230); 494.
39. Zhou S.F., Xue C.C., Yu X.Q., Li C., Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007; 29(6): 687-710. doi:10.1097/FTD.0b013e31815c16f5.
40. Crosta L., Candiloro V., Meli M., Tolomeo M., Rausa L., Dusonchet L. Lacidipine and josamycin: two new multidrug resistance modulators. *Anticancer Res* 1994; 14(6B): 2685-2689. PMID: 7872702.
41. Wang L., Kitaichi K., Hui C.S., Takagi K., Takagi K., Sakai M., et al. Reversal of anticancer drug resistance by macrolide antibiotics in vitro and in vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27(8): 587-593. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03308.x.
42. Cambonie G., Sabatier E., Guillaumont S., Masson F., Charbit J., Pidoux O., et al. Digoxine-Josamycine : une interaction dangereuse chez l'enfant. *Archives de pédiatrie* 2006; 13(8): 1118-1120. doi: 10.1016/j.arcped.2006.04.021.
43. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. *Клиническая фармакология и терапия* 2005; 14(4): 66-71.
44. Дискуссионные вопросы терапии урогенитальных инфекций. *Эффективная фармакотерапия* 2015; (33): 34-40.
45. Похазникова М.А. Внебольничная пневмония у взрослых: особенности ведения в амбулаторных условиях. *Российский семейный врач* 2016; 20(1): 4-16. doi:10.17816/RFD201614-16.
46. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия. *Терапия* 2018; 1(19): 63-71.
47. Penalba C., Bellahcen R. Un cas d'Ergotisme mineur par association de josamycine et de tartrate d'Ergotamine. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1986; 16(11): 619. doi:10.1016/S0399-077X(86)80070-1.
48. Juge S., Lauby V., Mallaret M., Musiedlak G., Stanke F., Bessard G. Les interactions entre les dérivés de l'ergot de seigle et les macrolides sont toujours d'actualité: les méfaits de l'automédication. *La Revue de Médecine Interne* 1995; 16(4): 295. doi: 10.1016/0248-8663(96)80714-4.
49. Бельдиев С.Н., Березина Е.И., Гавриленко Н.Г., Егорова И.В., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Германское наблюдательное исследование переносимости кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты и его описание в отечественных публикациях 2009-2018 гг. *Медицина* 2019; 7(1): 26-41. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-1-26-41.

50. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Гавриленко Н.Г., Березина Е.И., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Отражение зарубежных данных об ульцерогенном действии никорандила в отечественных публикациях 2009-2018 годов. *Медицина* 2019; 7(2): 40-58. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58.
51. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина. *Медицина* 2019; 7(4): 1-11. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11.
52. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Кононова А.Г., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Колбасников С.В. Спорные вопросы эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты. *Эффективная фармакотерапия* 2020; 16(1): 84-90. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-84-90.
53. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Клацид® (кларитромицин; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 30.05.2020).
54. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017; 13(5): 716-724. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724.
55. Cornett E., Novitch M.B., Kaye A.D., Pann C.A., Bangalore, H.S., Allred G., et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad Med* 2017; 129(7): 715-724. doi: 10.1080/00325481.2017.1362938.
56. Vermeer L.M., Isringhausen C.D., Ogilvie B.W., Buckley D.B. Evaluation of ketoconazole and its alternative clinical CYP3A4/5 inhibitors as inhibitors of drug transporters: the in vitro effects of ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, and itraconazole on 13 clinically-relevant drug transporters. *Drug Metab Dispos* 2016; 44(3): 453-459. doi: 10.1124/dmd.115.067744.
57. Сычев Д.А. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению. М.: 2009. URL: <http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=26a9128c-ee32-4469-9c64-5c666339049e> (дата обращения: 30.05.2020).
58. Savelieva I., Camm A.J. I<sub>f</sub> inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. *Drug Saf* 2008; 31(2): 95-107. doi: 10.2165/00002018-200831020-00001.
59. Zakharov A.V., Varlamova E.V., Lagunin A.A., Dmitriev A.V., Muratov E.N., Fourches D., et al. QSAR modeling and prediction of drug-drug interactions. *Mol Pharm* 2016; 13(2): 545-556. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00762.
60. Чеботарев В.В., Асхаков М.С., Чеботарева Н.В., Щетинин Е.В. Макролиды в лечении урогенитальной инфекции: доказанная эффективность или маркетинговая политика фармацевтических компаний? *Медицина* 2018; 6(1): 25-41. doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-25-41.



## Myths about drug interactions of Josamycin

**Bel'diev S. N.**

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Egorova I. V.**

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Kononova A. G.**

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Outpatient Therapy and Family Medicine*

**Medvedeva I. V.**

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Platonov D. Yu.**

*MD, PhD, MPH, Head, Chair for Therapy and Cardiology*

**Kolbasnikov S. V.**

*MD, PhD, Professor, Head, Chair for Outpatient Therapy and Family Medicine*

*Tver State Medical University, Tver, Russia*

**Corresponding Author:** *Bel'diev Sergej; e-mail: sbeldiev@yandex.ru*

**Conflict of interest.** *Authors have no conflict of interest.*

**Funding.** *The study had no sponsorship.*

### Abstract

The article discusses in detail three fairly stable myths about drug interactions of macrolide antibiotic josamycin, which have become widespread in Russian literature over three decades since the drug product was introduced in Russia: 1) josamycin does not affect the metabolism of other drugs; 2) josamycin has a negligible effect on the metabolism of other drugs; 3) josamycin rarely interacts with other drugs.

**Keywords:** Josamycin, drug interactions

### References

1. Yongue J. Origins of innovation in the Japanese pharmaceutical industry: The case of Yamanouchi Pharmaceutical Company (1923-1976). *Japanese Research in Business History* 2005; 22: 109-135. doi: 10.5029/jrbh.22.109.
2. Lekarstvennye preparaty zarubezhnyh firm v Rossii: spravochnik [Medicines of foreign firms in Russia: reference book]. Moscow: AstraFarmServis, 1993. 720 p. (In Russ.).
3. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Vilprafen® (dzhozamicin; tabletki, pokrytye plenochnoj obolochkoj) [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Vilprafen® (josamycin; film-coated tablets): summary of product characteristics]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (cited: May 30, 2020). (In Russ.).
4. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija (informacija dlja specialistov) po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Vilprafen® Solutab (dzhozamicin, tabletki dispergiruemye) [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Vilprafen® Solutab (josamycin, dispersible tablets): summary of product characteristics]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (cited: May 30, 2020). (In Russ.).

5. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Vilprafen® (dzhozamicin, granuly dlja prigotovlenija suspenzii dlja priema vnutr') [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Vilprafen® (josamycin, granules for oral suspension): summary of product characteristics]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (cited: May 30, 2020). (In Russ.).
6. Larrey D., Tinel M., Pessayre D. Formation of inactive cytochrome P-450 Fe(II)-metabolite complexes with several erythromycin derivatives but not with josamycin and midecamycin in rats. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(9): 1487-1493. doi: 10.1016/0006-2952(83)90470-7.
7. Delaforge M., Jaouen M., Mansuy D. Dual effects of macrolide antibiotics on rat liver cytochrome P-450. Induction and formation of metabolite-complexes: a structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(15): 2309-2318. doi: 10.1016/0006-2952(83)90178-8.
8. Brazier J.L., Kofman J., Faucon G., Perrin-Fayolle M., Lepape A., Lanoue R. Retard d'elimination de la theophylline du a la troleandomycine. Absence d'effet de la josamycine [Delay in theophylline elimination due to troleandomycin. No effect of josamycin]. *Therapie [Therapy]* 1980; 35(4): 545-549. PMID: 6970422. (In French).
9. Grolleau J.Y., Martin M, de la Guerrande B.D., Barrier J., Peltier P. Ergotisme aigu lors d'une association josamycine/tartrate d'ergotamine [Acute ergotism with a therapeutic association josamycin/ergotamine (author's translation)]. *Therapie [Therapy]* 1981; 36(3): 319-321. PMID:7292409. (In French).
10. Montastruc J.L., Rascol A. Traitement de la maladie de Parkinson par doses élevées de bromocriptine. Interaction possible avec la josamycine [Treatment of Parkinson's disease with high doses of bromocriptine. Possible interaction with josamycin]. *Presse Medicale [Medical Press]* 1984; 13: 2267-2268. PMID: 6239177. (In French).
11. Vinçon G., Albin H., Demotes-Mainard F., Guyot M., Bistue C., Loiseau P. Effects of josamycin on carbamazepine kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(3): 321-323. doi:10.1007/bf00607583.
12. Hugues F.C., Jouglard J., Le Jeune C., Moulin M., Begaud B. Accidents psychiques liés à l'inhibition du catabolisme des benzodiazépines [Psychotic disorders linked to the inhibition of benzodiazepine catabolism]. *La Revue de Médecine Interne [The Journal of Internal Medicine]* 1987; 8(4): 433-436. doi: 10.1016/s0248-8663(87)80021-8. (In French).
13. Kreft-Jais C., Billaud E.M., Gaudry C., Bedrossian J. Effect of josamycin on plasma cyclosporine levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(3): 327-328. doi: 10.1007/bf00607585.
14. Pavesio D., Mora P., Leone L., Moresco V., Girardo G. Interazione macrolidi-teofillina (Esperienze in pediatria) [Macrolide-theophylline interaction. (Experiences in pediatrics)]. *Minerva Pediatrica [Minerva Pediatr]* 1989; 41: 323-328. PMID: 2601650. (In Italian).
15. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23(2): 106-131. doi: 10.2165/00003088-199223020-00004.
16. Vasiliev M.M., Smirnova A.A. Vil'prafen (dzhozamicin) v terapii bol'nyh urogenital'nyh hlamidiozom: posobie dlja vrachej [Vilprafen (josamycin) in the treatment of patients with urogenital chlamydia: a manual for doctors]. Moscow, 2000. 16 p. (In Russ.).
17. Belousov Yu.B., Karpov O.I., Belousov D.Yu., Beketov A.S., Popova N.Yu., Boyko E.A. Mesto dzhozamicina v lechenii urogenital'nogo hlamidioza: farmakoeconomicheskoe obosnovanie [The place of josamycin in the treatment of urogenital chlamydia: pharmacoeconomic rationale]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal [International Medical Journal]* 2006; (1): 86-93. (In Russ.).
18. Fofanova I.Yu., Prilepskaya V.N. Vozmozhnosti terapii urogenital'noj mikoplazmennoj infekcii pri beremennosti [Treatment options for urogenital mycoplasma infection during pregnancy]. *Trudnyj pacient [Difficult Patient]* 2009; 7(12): 17-23. (In Russ.).

19. Molochkov V.A., Gushshin A.E., Balyura E.V. Vil'prafen v kompleksnom lechenii hronicheskogo urogenital'nogo hlamidioza [Vilprafen in the complex treatment of chronic urogenital chlamydia]. *Sechenovskij vestnik [Sechenov Medical Journal]* 2013; 1(11): 55-58. (In Russ.).
20. Khokhlova T.A., Polyakova A.S., Bakradze M.B. Mesto dzhozamicina v terapii ostryh respiratornyh infekcij bakterial'noj jetiologii u detej [Josamycin in the treatment of bacterial acute respiratory infections in children]. *Medicinskij sovet [Medical Council]* 2015; (1): 7-11. doi: 10.21518/2079-701X-2015-1-7-11. (In Russ.).
21. Tyutyunnik V.L., Veresova A.A., Sirotkina E.A., Kan N.E. Vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza: osnovnye principy terapii [Pelvic inflammatory disease: basic principles of therapy]. *Medicinskij sovet [Medical Council]* 2018; (12): 160-163. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-160-163. (In Russ.).
22. Strachunsky L.S., Kozlov S.N. Makrolidy v sovremennoj klinicheskoy praktike [Macrolides in modern clinical practice]. Smolensk: Rusich, 1998. 302 p. (In Russ.).
23. Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. (eds). Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii [Practical guide to anti-infectious chemotherapy]. Moscow: Borges, 2002. 384 p. (In Russ.).
24. Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. (eds). Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii [Practical guide to anti-infectious chemotherapy]. Smolensk: МАКМАН, 2007. 464 p. (In Russ.).
25. Bachmann K., Jauregui L., Chandra R., Thakker K. Influence of a 3-day regimen of azithromycin on the disposition kinetics of cyclosporine A in stable renal transplant patients. *Pharmacol Res* 2003; 47(6): 549-554. doi: 10.1016/s1043-6618(03)00018-5.
26. Azanza J.R., Catalán M., Alvarez M.P., Sádaba B., Honorato J., Llorens R. et al. Possible interaction between cyclosporine and josamycin: a description of three cases. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(5): 572-575. doi: 10.1038/clpt.1992.65.
27. Koraksan (ivabradin) – novyj preparat dlja lechenija stabil'noj stenokardii [Coraxan (ivabradine) – a new drug for the treatment of stable angina pectoris]. *Klinicheskaja farmakologija i terapija [Clinical Pharmacology and Therapy]* 2006; (1): 80. (In Russ.).
28. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata Koraksan (ivabradin; tabletki, pokrytye plenochnoj obolochkoj) [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Coraxan (ivabradine; film-coated tablets): summary of product characteristics]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (cited: May 30, 2020). (In Russ.).
29. Kosarev V.V., Babanov S.A. Makrolidy v lechenii infekcij bakterial'noj prirody [Macrolides in the treatment of bacterial infections]. *Trudnyj pacient [Difficult Patient]* 2009; 7(11): 23-25. (In Russ.).
30. Tatochenko V.K. Dzhozamicin v pediatricheskoj praktike [Josamycin in pediatric practice]. *Pediatria [Pediatrics]* 2011; 90(5): 124-128. (In Russ.).
31. Pikuza O.I., Zakirova A.M., Ibragimova Zh.R., Pikuza A.V., Rashitov L.F. Jeffektivnost' i bezopasnost' primenenija makrolidov v terapii vnebol'nichnyh pnevmonij u detej [Efficiency and safety of macrolids in therapy of community-acquired pneumonia in children]. *Lechashhij vrach [Lechaschii Vrach Journal]* 2015; 9: 47. (In Russ.).
32. Spornye voprosy gastroprotekcii u komorbidnyh pacientov terapevticheskogo i kardiologicheskogo profilja [Controversial issues of gastroprotection in comorbid therapeutic and cardiological patients]. *Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective Pharmacotherapy]* 2019; 15(18): 88-96. (In Russ.).
33. Sánchez Romero A., Calzado Solaz C. Posible interacción entre josamicina y amitriptilina [A possible interaction between josamycin and amitriptyline]. *Medicina Clínica [Clinical Medicine (Barcelona)]* 1992; 98(7): 279. PMID: 1560711. (In Spanish).

34. Auzepey P., Graïni L., Dechaubry V. Accident hémorragique grave par interaction josamycine-acénocoumarol [Haemorrhagic accident due to josamycine acenocoumarol interaction]. *Réanimation Urgences [Emergency Resuscitation]* 1993; 2(2): 120-123. doi:10.1016/S1164-6756(05)80357-3. (in French).
35. Echizen H., Kawasaki H., Chiba K., Tani M., Ishizaki T. A potent inhibitory effect of erythromycin and other macrolide antibiotics on the mono-N-dealkylation metabolism of disopyramide with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264(3): 1425-1431. PMID: 8450476.
36. Borron S.W., Scherrmann J.M., Baud F.J. Markedly altered colchicine kinetics in a fatal intoxication: examination of contributing factors. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15(11): 885-890. doi:10.1177/096032719601501104.
37. Bohets H., Lavrijsen K., Hendrickx J., van Houdt J., van Genechten V., Verboven P., et al. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cisapride: in vitro studies of potential co-medication interactions. *Br J Pharmacol* 2000; 129(8): 1655-1667. doi:10.1038/sj.bjp.0703246.
38. Allongement de l'intervalle QT et antihistaminiques H1 [QT prolongation and H1 antihistamines]. *La Revue Prescrire [Prescrire Rev]* 2002; 22(230): 494. (in French).
39. Zhou S.F., Xue C.C., Yu X.Q., Li C., Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007; 29(6): 687-710. doi:10.1097/FTD.0b013e31815c16f5.
40. Crosta L., Candiloro V., Meli M., Tolomeo M., Rausa L., Dusonchet L. Lacidipine and josamycin: two new multidrug resistance modulators. *Anticancer Res* 1994; 14(6B): 2685-2689. PMID: 7872702.
41. Wang L., Kitaichi K., Hui C.S., Takagi K., Takagi K., Sakai M., et al. Reversal of anticancer drug resistance by macrolide antibiotics in vitro and in vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27(8): 587-593. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03308.x.
42. Cambonie G., Sabatier E., Guillaumont S., Masson F., Charbit J., Pidoux O., et al. Digoxine-josamycine : une interaction dangereuse chez l'enfant [Digoxin-josamycin: a dangerous drug interaction in children]. *Arch Pediatr* 2006; 13(8): 1118-1120. doi:10.1016/j.arcped.2006.04.021. (In French).
43. Moiseev S.V. Dzhozamicin: otlichitel'nye osobennosti i perspektivy primeneniya [Josamycin: distinctive features and application prospects]. *Klinicheskaja farmakologija i terapija [Clinical Pharmacology and Therapy]* 2005; 14(4): 66-71. (In Russ.).
44. Diskussionnye voprosy terapii urogenital'nyh infekcij [Discussion questions of the treatment of urogenital infections]. *Jefferktivnaja farmakoterapija [Effective Pharmacotherapy]* 2015; (33): 34-40. (In Russ.).
45. Pokhaznikova M.A. Vnebol'nichnaja pnevmonija u vzroslyh: osobennosti vedenija v ambulatornyh uslovijah [Community-acquired pneumonia in adults: outpatient treatment]. *Rossijskij semejnyj vrach [Russian Family Doctor]* 2016; 20(1): 4-16. doi:10.17816/RFD201614-16. (In Russ.).
46. Zaitzev A.A. Vnebol'nichnaja pnevmonija: jepidemiologija, diagnostika i antimikrobnaja terapija [Community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnostics and antimicrobial therapy]. *Terapija [Therapy]* 2018; 1(19): 63-71. (In Russ.).
47. Penalba C., Bellahcen R. Un cas d'Ergotisme mineur par association de josamycine et de tartrate d'Ergotamine [A case of minor ergotism by combination of josamycin and ergotamine tartrate]. *Médecine et Maladies Infectieuses [Medicine and Infectious Diseases]* 1986; 16(11): 619. doi: 10.1016/S0399-077X(86)80070-1. (In French).
48. Juge S., Lauby V., Mallaret M., Musiedlak G., Stanke F., Bessard G. Les interactions entre les dérivés de l'ergot de seigle et les macrolides sont toujours d'actualité: les méfaits de l'automédication [The interactions between ergot derivatives and macrolides are still relevant today: the harmful effects of self-medication]. *La Revue de Médecine Interne [The Journal of Internal Medicine]* 16(4):295-295. doi: 10.1016/0248-8663(96)80714-4. (In French).

49. Bel'diev S.N., Berezina E.I., Gavrilenko N.G., Egorova I.V., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Germanskoe nabljudatel'noe issledovanie perenosimosti kishechnorastvorimoy formy acetilsalicilovoy kisloty i ego opisaniye v otechestvennykh publikacijah 2009-2018 gg. [German observational study of the tolerability of enteric-coated acetylsalicylic acid and its presentation in Russian publications 2009-2018]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(1): 26-41. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-1-26-41. (In Russ.).
50. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Gavrilenko N.G., Berezina E.I., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Otrazhenie zarubezhnykh dannykh ob ul'cerogenom dejstvii nikorandila v otechestvennykh publikacijah 2009-2018 godov [The reflection of foreign data on nicorandil-induced ulcerations in Russian publications in 2009-2018 years]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(2): 40-58. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58. (In Russ.).
51. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Platonov D.Yu. Rekomendacii po primeneniju peroral'nykh antikoagulantov u pacientov pozhilogo vozrasta: kriterii Birsa i dokazatel'naja medicina [Recommendations on the use of oral anticoagulants in elderly patients: Beers criteria and evidence-based medicine]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(4): 1-11. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11. (In Russ.).
52. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Kononova A.G., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu., Kolbasnikov S.V. Spornye voprosy jeradikacii *Helicobacter pylori* u pacientov, prinimajushchih prjamyje oral'nye antikoagulyanty [Controversial issues of *Helicobacter pylori* eradication in patients taking direct oral anticoagulants]. *Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective Pharmacotherapy]* 2020; 16 (1): 84-90. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-84-90. (In Russ.).
53. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Klacid (klaritromicin; tabletki, pokrytye plenochnoj obolochkoj) [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Klacid (clarithromycin; film-coated tablets): summary of product characteristics]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (cited: May 30, 2020). (In Russ.).
54. Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Lekarstvennye vzaimodejstvija novykh peroral'nykh antikoagulantov: vnutri i vne jacheek tablicy [Drug interactions of new oral anticoagulants: inside and outside table cells]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2017; 13(5): 716-724. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724. (In Russ.).
55. Cornett E., Novitch M.B., Kaye A.D., Pann C.A., Bangalore, H.S., Allred G., et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad Med* 2017; 129(7): 715-724. doi: 10.1080/00325481.2017.1362938.
56. Vermeer L.M., Isringhausen C.D., Ogilvie B.W., Buckley D.B. Evaluation of ketoconazole and its alternative clinical CYP3A4/5 inhibitors as inhibitors of drug transporters: the in vitro effects of ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, and itraconazole on 13 clinically-relevant drug transporters. *Drug Metab Dispos* 2016; 44(3): 453-459. doi: 10.1124/dmd.115.067744.
57. Sychev D.A. Rekomendacii dlja farmacevitcheskih kompanij po izucheniju biotransformacii i transporterov novykh lekarstvennykh sredstv: dizajn issledovanij, analiz dannykh i vnesenie informacii v instrukcii po primeneniju [Recommendations for pharmaceutical companies on the study of biotransformation and transporters of new drugs: research design, data analysis and entering information in the instructions for use]. Moscow: 2009. URL: <http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=26a9128c-ee32-4469-9c64-5c666339049e> (cited: May 30, 2020). (In Russ.).
58. Savelieva I., Camm A.J. I<sub>f</sub> inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. *Drug Saf* 2008; 31(2): 95-107. doi: 10.2165/00002018-200831020-00001.
59. Zakharov A.V., Varlamova E.V., Lagunin A.A., Dmitriev A.V., Muratov E.N., Fourches D., et al. QSAR modeling and prediction of drug-drug interactions. *Mol Pharm* 2016; 13(2): 545-556. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00762.
60. Chebotarev V.V., Aschakov M.S., Chebotareva N.V., Shchetinin E.V. Makrolidy v lechenii urogenital'noj infekcii: dokazannaja jeffektivnost' ili marketingovaja politika farmacevitcheskih kompanij? [Macrolides in the treatment of urogenital infections: proven efficacy or marketing policy of pharmaceutical companies?] *Medicina [Medicine]* 2018; 6(1): 25-41. doi:10.29234/2308-9113-2018-6-1-25-41. (In Russ.).