

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАКРОЛИДОВ



- В настоящее время группа макролидов насчитывает более десяти различных антибиотиков. Все они имеют определенное структурное сходство с эритромицином, отличаясь от него по количеству атомов углерода в лактонном кольце и характеру боковых цепей.

- ❖ Макролиды можно классифицировать по химической структуре и по происхождению.

- Химическая классификация предполагает разделение препаратов на 3 группы, в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце - 14-, 15- и 16-членные, причем 15-членные препараты правильнее называть не макролидами, а азамидами, так как в кольцо включен атом азота

Макролиды

Группа антибиотиков, в химической структуре которых присутствует макроциклическое кольцо

Классификация

(в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце, являющемся их структурной основой):

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин Олеандомицин		Спирамицин (<i>Ровамицин</i>) Джозамицин (<i>Вильпрофен</i>) Мидекамицин (<i>Макропен</i>)
Полусинтетические		
Рокситромицин (<i>Рулид</i>) Кларитромицин (<i>Клацид</i>)	Азитромицин (<i>Сумамед</i>)	Мидекамицина ацетат (<i>Макропен</i>)

Похожими по механизму действия на макролидные антибиотики являются **кетolidы** (**телитромицин**), который в отличие от макролидов способен преодолевать некоторые механизмы резистентности Гр(+)-бактерий.

Антибиотики группы макролидов

○ Препараты для системного применения

- Азитромицин (сумамед)
- кларитромицин (клацид)
- диритромицин
- эритромицин
- джозамицин (вильпрофен)
- медирамицин (макропен)
- олеандромицин
- рокситромицин (рулид)
- спирамицин (ровамицин)



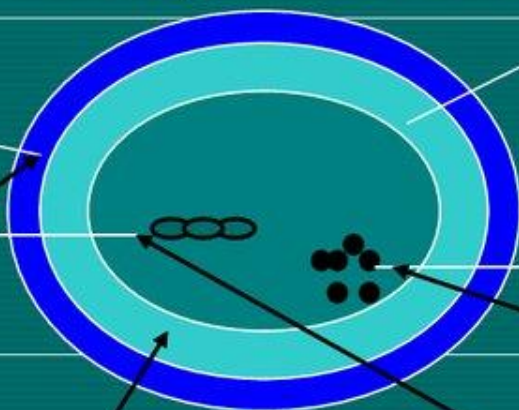
Бактериальная клетка

Клеточная
стенка

Ядерный
аппарат

Цитоплазмати-
ческая мембрана

Рибосомы



**Нарушение
синтеза клеточ-
ной стенки**

**Наруше-
ние прони-
цаемости
цитоплазмати-
ческой мембраны**

**Нарушение
синтеза РНК**

**Нарушение
синтеза белка
на уровне рибосом**

В-ЛАКТАМЫ
ГЛИКОПЕПТИДЫ

ПОЛИМИКСИНЫ
ГРАМИЦИДИНЫ
ПРОТИВОГРИБКО-
ВЫЕ

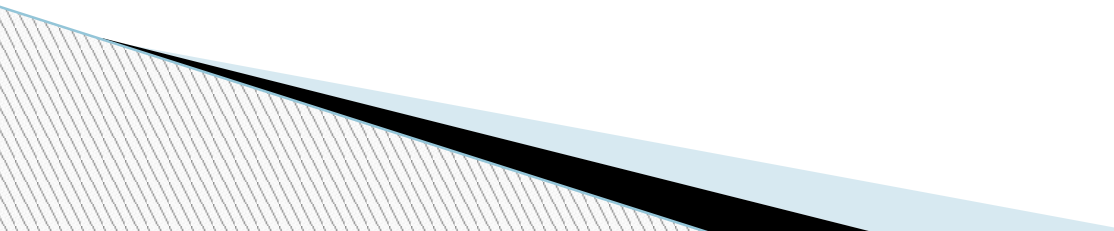
РИФАМПИЦИНЫ

ТЕТРАЦИКЛИНЫ
ХЛОРАМФЕНИКОЛ
МАКРОЛИДЫ
АЗАЛИДЫ
АМИНОГЛИКОЗИДЫ
ФУЗИДИНЫ

МЕХАНИЗМ И ХАРАКТЕР ДЕЙСТВИЯ

Для антибиотиков-макролидов характерны следующие общие свойства:

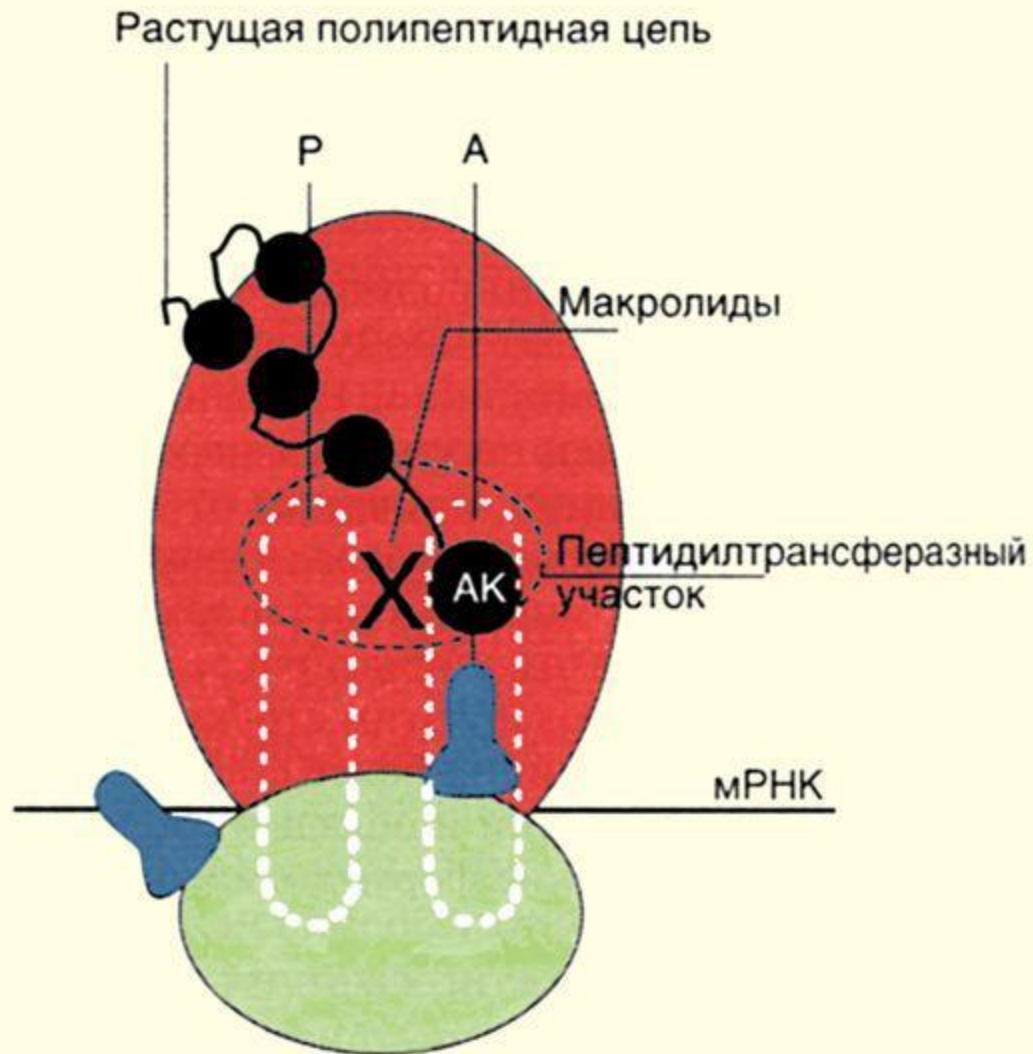
1. Способность нарушать синтез микробных белков на уровне рибосом. Они связываются с 50S-субъединицей бактериальных рибосом и нарушают процесс образования пептидных связей (ингибируют процесс транслокации). Резистентность микроорганизмов к макролидам связана с изменениями структуры рецепторов на 50S-субъединицах бактериальных рибосом, что нарушает связывание антибиотика с рибосомами.

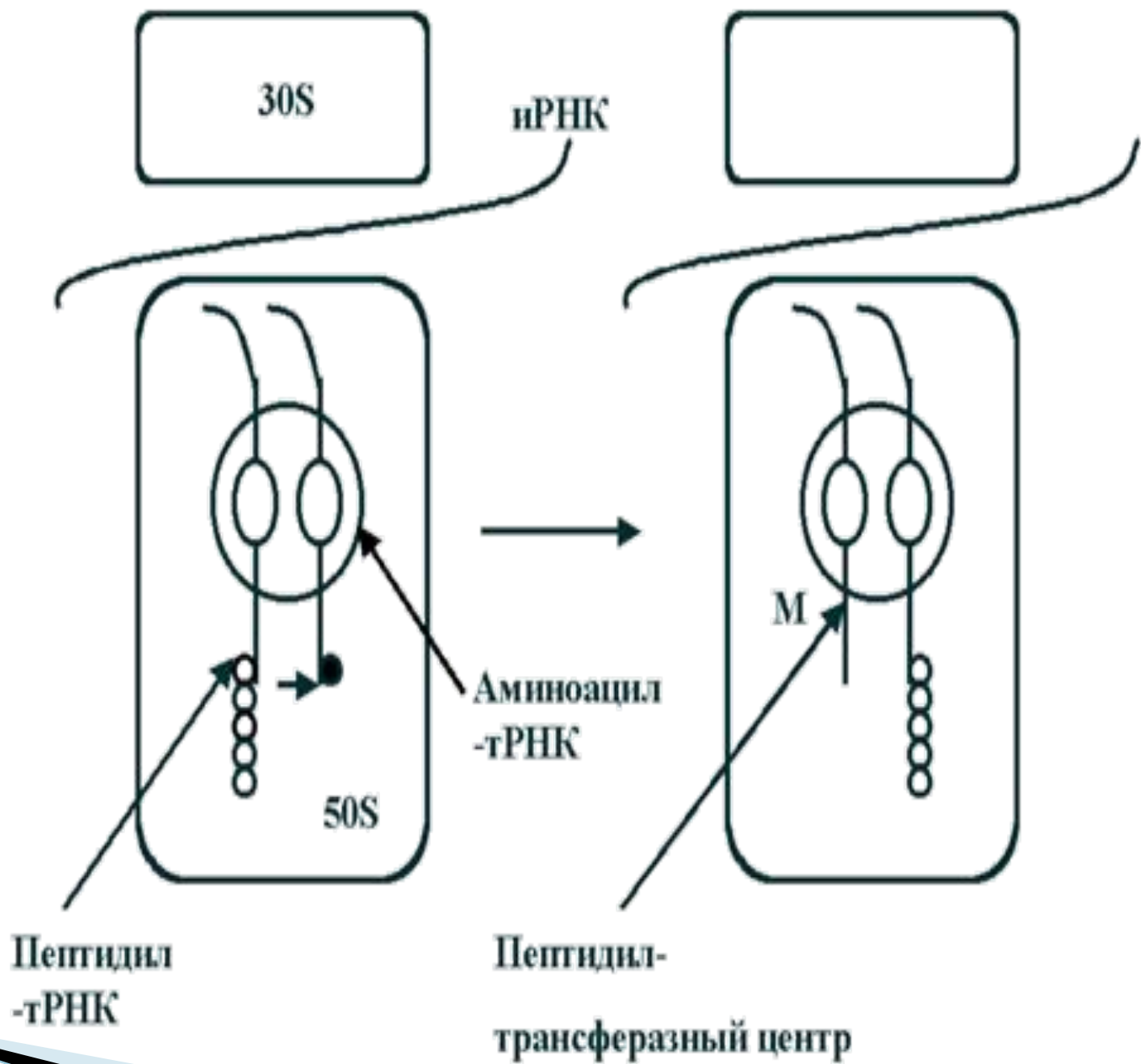
1. Преимущественно бактериостатический тип действия. В высоких концентрациях оказывают бактерицидное действие на пневмококков, возбудителей коклюша и дифтерии.
 2. Высокая активность в отношении грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков) и внутриклеточных возбудителей (хламидий и микоплазм).
 3. Способность проникать внутрь клеток и создавать высокие внутриклеточные концентрации.
 4. Низкая токсичность для макроорганизма.
 5. Отсутствие перекрестных аллергических реакций с бета-лактамными антибиотиками.
- 

Макролиды

Механизм действия -

угнетают синтез белка, связываясь с 50S-субъединицей бактериальных рибосом.





Фармакокинетика

- Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются у рокситромицина, самые низкие - у азитромицина.
- Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы крови. При этом макролиды проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Фармакокинетика

- Метаболизируются макролиды в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Один из метаболитов кларитромицина обладает антимикробной активностью. Метаболиты выводятся преимущественно с желчью, почечная экскреция составляет 5-10%.
Период полувыведения препаратов колеблется от 1 ч (мидекамицин) до 55 ч (азитромицин). При почечной недостаточности у большинства макролидов (кроме кларитромицина и рокситромицина) этот параметр не изменяется. При циррозе печени возможно значительное увеличение периода полувыведения эритромицина и джозамицина.

Фармакокинетика

- Всасывание макролидов в ЖКТ зависит от вида препарата, лекарственной формы и присутствия пищи. Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени - рокситромицина, азитромицина и мидекамицина, практически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина и джозамицина.

□ Макролиды применяются для лечения стрептококкового тонзиллофарингита, пневмонии (в том числе — «атипичной», вызванной микоплазмами, хламидиями и легионеллами), коклюша, дифтерии, скарлатины, инфекций кожи и мягких тканей, хламидиоза, микоплазменной инфекции, инфекций полости рта, а также с целью круглогодичной профилактики ревматизма (при аллергии на пенициллины).

Спектр антимикробной активности макролидов

Гр+ - гноеродные кокки,

Гр+ - и Гр- - палочки (коринебактерии и моракселлы)

простейшие: хламидии и микоплазмы.

Helicobacter pylori (джозамицин и кларитромицин)

Гр- - бактерии: кампилобактер, листерии (II-III пок.).

Как правило, макролиды оказывают **бактериостатическое** действие, но в **высоких концентрациях** способны действовать **бактерицидно** на:

- БГСА,
- пневмококк,
- возбудителей коклюша
- дифтерии.

Макролиды проявляют ПАЭ в отношении грамположительных кокков.

Кроме антибактериального действия макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью.

Особенности фармакокинетики макролидов

В концентрациях, в 2-30 раз больших, чем в сыворотке крови, накапливаются в тканях и клетках (лёгких и бронхов, миндалин, среднего и внутреннего уха, жидкости пазух носа, простаты и гениталий) и оказывают бактерицидный эффект (II-III поколение).

Кумуляция макролидов II поколения и особенно азалидов в лейкоцитах и макрофагах (в 40 - 50 раз) позволяет антибиотикам в бактерицидных концентрациях действовать в очаге воспаления в течение 5-7 дней после приёма последней дозы.

Побочные эффекты макролидов

- диспептические явления,
- стоматиты и гингивиты,
- холестааз;
- преходящие явления ототоксичности (I поколение).

- Эритромицин - природный макролид, продуцируемый *Streptomyces erythreus*. Препарат при назначении внутрь медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта, частично разрушается в кислой среде желудка.
- В присутствии пищи биодоступность резко снижается. Хорошо проникает в бронхиальный секрет, желчь. Плохо проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Длительность действия 4-6 ч.



- Рокситромицин (Рулид) и кларитромицин (Клацид) - полусинтетические 14-членные макролиды. Эффективны при применении внутрь. В отличие от эритромицина хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, при этом пища не влияет на абсорбцию препаратов. Создают высокие концентрации в тканях. Действуют более продолжительно. *X* рокситромицина составляет 13 ч, кларитромицина — 3—4 ч.
- Кроме вышеперечисленных показаний, кларитромицин применяется для эрадикации *Helicobacter pylory* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также для профилактики и лечения атипичных микобактериозов при СПИДе.



