

# 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
<b>Природные</b>		
<b>Эритромицин</b> <b>Олеандомицин</b>		<b>Спирамицин</b> ( <i>Ровамицин</i> ) <b>Джозамицин</b> ( <i>Вильпрофен</i> ) <b>Мидекамицин</b> ( <i>Макропен</i> )
<b>Полусинтетические</b>		
<b>Рокситромицин</b> ( <i>Рулид</i> ) <b>Кларитромицин</b> ( <i>Клацид</i> )	<b>Азитромицин</b> ( <i>Сумамед</i> )	<b>Мидекамицина ацетат</b> ( <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)
- **медикамицин** (макропен)
- **олеандромицин**
- **рокситромицин** (рулид)
- **спирамицин** (ровамицин)



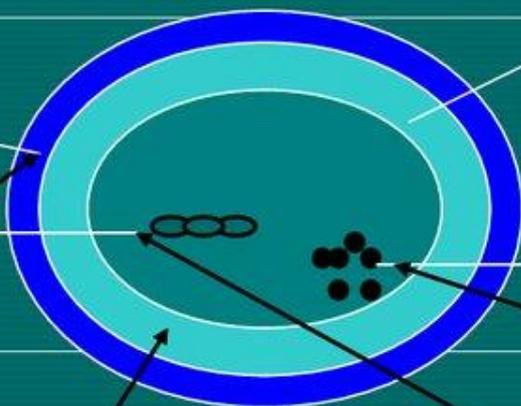
# Бактериальная клетка

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:

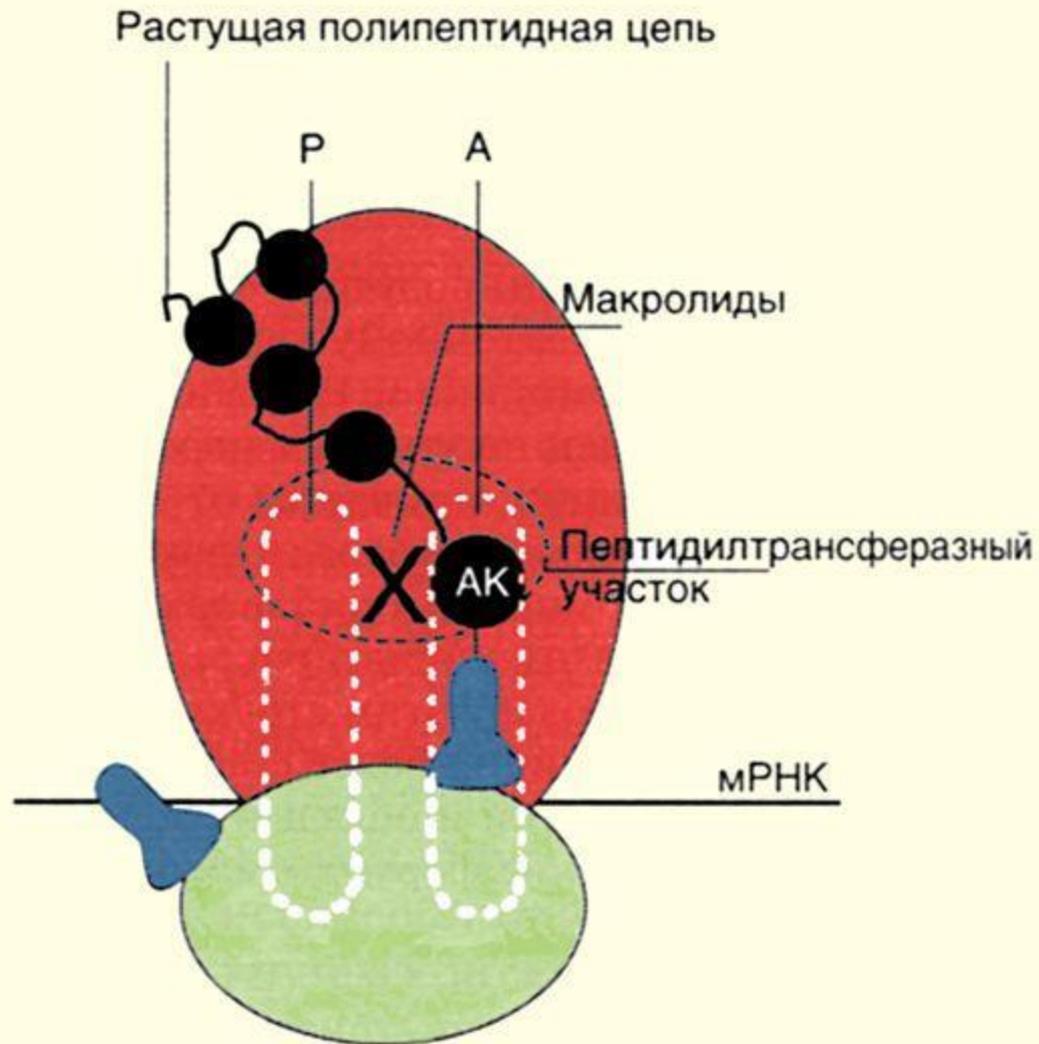
1. Способность нарушать синтез микробных белков на уровне рибосом. Они связываются с 50S-субъединицей бактериальных рибосом и нарушают процесс образования пептидных связей (ингибируют процесс транслокации). Резистентность микроорганизмов к макролидам связана с изменениями структуры рецепторов на 50S-субъединицах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

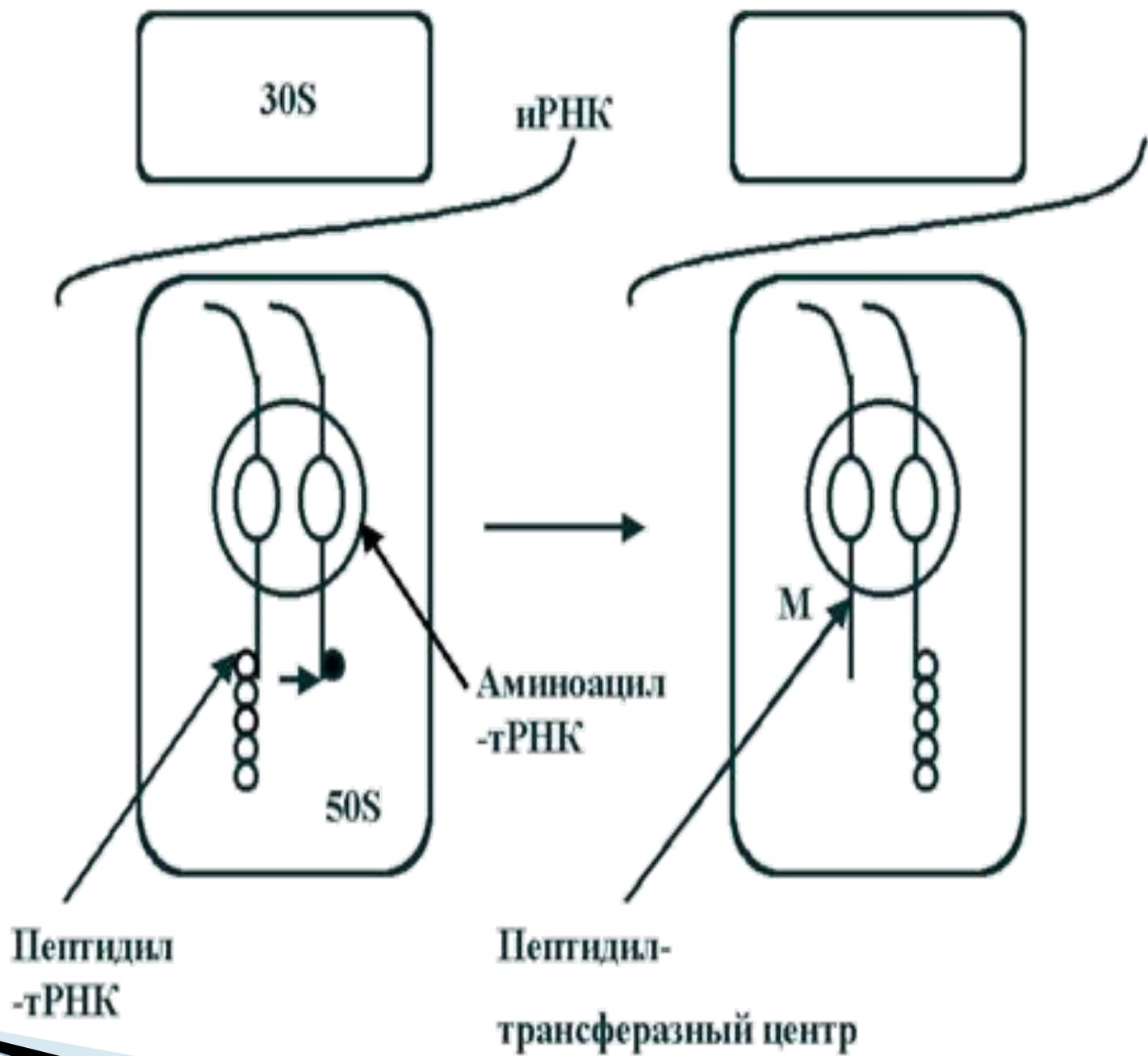
1. Преимущественно бактериостатический тип действия. В высоких концентрациях оказывают бактерицидное действие на пневмококков, возбудителей коклюша и дифтерии.
  2. Высокая активность в отношении грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков) и внутриклеточных возбудителей (хламидий и микоплазм).
  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.  $T_{1/2}$  рокситромицина составляет 13 ч, кларитромицина — 3—4 ч.
- Кроме вышеперечисленных показаний, кларитромицин применяется для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также для профилактики и лечения атипичных микобактериозов при СПИДе.



