

Глава 6. Макролиды

Макролиды представляют собой обширный класс антибиотиков, включающий как природные, так и полусинтетические препараты, структурной основой которых является макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце они разделяются на 14-членные, 15-членные и 16-членные (табл. 30). Группа 15-членных макролидов в клинической практике представлена одним препаратом — азитромицином, который формирует подгруппу азалидов, так как в его структуру входит видоизмененное кольцо, содержащее атом азота. Числом атомов в кольце определяются некоторые фармакокинетические свойства макролидов, характер лекарственного взаимодействия, особенности развития вторичной резистентности микроорганизмов.

Таблица 30

Классификация макролидов

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин основание
Полусинтетические		
Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамина ацетат

Общие свойства

- ♦ Преимущественно бактериостатическое действие, обусловленное ингибированием биосинтеза белка на рибосомах микробной клетки (в высоких концентрациях возможен бактерицидный эффект в отношении БГСА, пневмококка и некоторых других микроорганизмов).
- ♦ Активность в отношении грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы, кампилобактеры).
- ♦ Высокие концентрации в тканях (в 5–10–100 раз выше плазменных).
- ♦ Низкая токсичность (макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков).
- ♦ Отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами.
- ♦ Наличие у многих макролидов значимых неантибактериальных свойств (противовоспалительного, иммуномодулирующего, мукорегулирующего).

14-членные макролиды

К группе 14-членных макролидов относятся эритромицин, рокситромицин и так называемый «новый» макролид — кларитромицин (табл. 31). Главными

преимуществами последнего являются улучшенная фармакокинетика и меньшая частота развития нежелательных реакций, что определяет его более широкие клинические возможности.

ЭРИТРОМИЦИН

Первый природный макролид, был получен в 1952 г.

Спектр активности

- Грам (+) кокки: стрептококки: высокоактивен против большинства штаммов БГСА, *S. pneumoniae* и *S. agalactiae*; зеленящие стрептококки менее чувствительны; стафилококки: *S. aureus*, *S. epidermidis*, включая штаммы, устойчивые к пенициллину (MRSA устойчивы); энтерококки устойчивы.
- Грам (+) палочки: коринебактерии (*C. diphtheriae*, *C. haemolyticum*, *C. minutissimum*); листерии (*L. monocytogenes*); возбудитель сибирской язвы (*B. anthracis*).
- Грам (-) кокки: гонококки, менингококки, *M. catarrhalis*.
- Грам (-) палочки: возбудитель коклюша (*B. pertussis*); легионеллы; кампилобактеры (*C. jejuni*); возбудитель мягкого шанкра (*H. ducreyi*); в отношении *H. influenzae* эритромицин малоактивен.
- Микоплазмы: высокочувствительны *M. pneumoniae* и уреаплазмы (*U. urealyticum*); устойчивы *M. hominis*.
- Хламидии: наиболее чувствительны *C. trachomatis* и *C. pneumoniae*; малочувствительны *C. psittaci*.
- Спирохеты: умеренно чувствительны бледная спирохета (*T. pallidum*) и боррелии (*B. burgdorferi*).
- Анаэробы: *C. perfringens*, *P. acnes*, анаэробные стрептококки, бактерии (кроме *B. fragilis*).

Фармакокинетика

При приеме внутрь в различной степени инактивируется под влиянием соляной кислоты желудка. Всасывание зависит от скорости опорожнения желудка и пищи, поэтому биодоступность при приеме внутрь варьирует в пределах 30–65%. Хорошо всасывается через слизистую прямой кишки. Связывание с белками плазмы составляет 40–90%. Распределяется в большинство тканей и сред организма, создавая в них достаточно высокие концентрации. Как и другие макролиды, эритромицин проникает внутрь клеток, включая клетки иммунной системы (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы), однако его внутриклеточные концентрации нестабильны и быстро снижаются после отмены препарата. Плохо проходит через ГЭБ. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Концентрируется в печени, где метаболизируется при участии цитохрома P450 (в основном изоформы CYP3A4). Выводится преимущественно с желчью и частично с мочой. $T_{1/2}$ — 1,5–2,5 ч, при тяжелой почечной недостаточности возрастает незначительно (до 5 ч), поэтому коррекции дозы не требуется. При тяжелых заболеваниях печени (алкогольный цирроз, билиарная обструкция) возможна кумуляция эритромицина.

