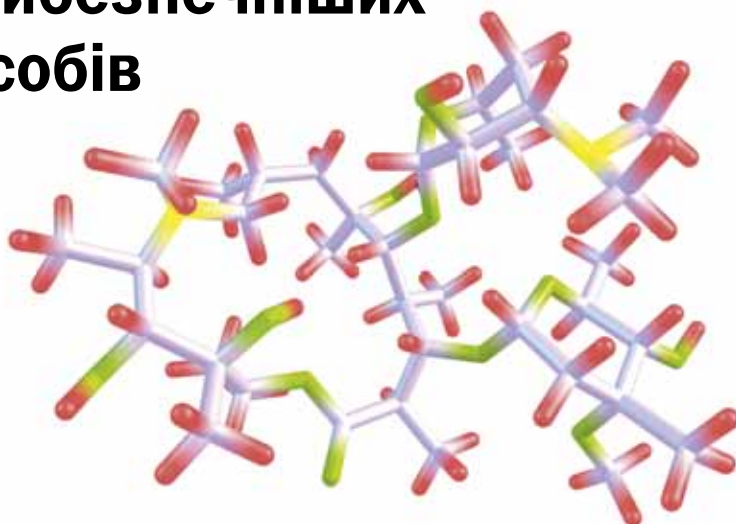


Макроліди — одна з найбезпечніших груп антимікробних засобів

Важливою особливістю макролідів є здатність проникати всередину клітин та вражати внутрішньоклітинних збудників — мікоплазми, хламідії, кампілобактерії, легіонели. Разом з тим макроліди вважають однією з найбезпечніших груп антимікробних засобів. Макроліди, які початково були запропоновані як альтернатива пеніцилінам, наразі розглядають як основні антибіотики при багатьох інфекціях



Макроліди — група антимікробних засобів природного та напів-синтетичного походження, основою хімічної структури яких є макроциклічне лактонне кільце, до якого приєднані один або декілька вуглеводних залишків. Макроліди класифікують за хімічною структурою (14-, 15- та 16-членне кільце) та шляхом одержання (табл. 1), а також за тривалістю дії (табл. 2).

Перший антимікробний препарат групи макролідів — еритроміцин — був отриманий у 1952 р. із ґрунтового грибка *Streptomyces erythreus*. Згодом були отримані інші макроліди, які через структурні особливості мають дещо відмінну фармакокінетику, переносимість, а також спектр дії та різні лікарські взаємодії.

Макроліди — тканинні антибіотики, концентрація яких в плазмі крові на декілька порядків нижча, ніж в тканинах. Це пов'язано з їхньою здатністю проникати всередину клітин і створювати там високі концентрації. Макроліди погано проникають через гематоенцефалічний і гемато-офтальмічний бар'єр, але добре — через плаценту і в грудне молоко.

Макроліди метаболізуються переважно в печінці за участю мікросомальної системи цитохрому P450. Метаболіти антибіотиків цієї групи виводяться переважно з жовчю.

МЕХАНІЗМ БАКТЕРИЦИДНОЇ ДІЇ МАКРОЛІДІВ

Антимікробна дія макролідів обумовлена порушенням в клітинах бактерій синтезу білка на етапі трансляції. Молекула макролідного антибіотика оборотно зв'язується з пептидил-трансферазним центром на рибосомі (50S-субодиниці), що призводить до від'єднання від рибосоми зростаючого пептидного ланцюга, приєданого до тРНК (пептидил-тРНК). У результаті припиняється процес формування та нарощування поліпептиду. Макролід може зв'язатися з 50S-субодиницею бактеріальної рибосоми на будь-якій стадії рибосомального циклу.

Макроліди зазвичай чинять бактеріостатичну дію. Але при високих концентраціях у вогнищі інфекції та щодо тих мікроорганізмів, які перебувають у фазі росту, макроліди можуть виявляти бактерицидний ефект. Таким чином, вони діють на β-гемолітичний стрептокок групи А, пневмокок, менінгокок, збудників коклюшу та дифтерії.

Крім того, макроліди характеризуються імуномодельовальною та протизапальною активністю. Вони здатні накопичуватися в нейтрофільних гранулоцитах і макрофагах і разом з ними транспортуватися у вогнище запалення. Взаємодія макролідів з макрофагами проявляється зниженням активності вільнорадикального окиснення, зменшенням виділення прозапальних і збільшенням — протизапальних цитокінів, активацією хемотаксису і фагоцитозу, поліпшенням мукоциліарного кліренсу, зменшенням секреції слизу.

СПЕКТР АКТИВНОСТІ МАКРОЛІДІВ

Макроліди активні щодо грампозитивних коків: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* (крім MRSA), *Enterococcus faecalis* (у тому числі штамів, стійких до ванкоміцину). Крім того, до макролідів чутливі збудники коклюшу (*Bordetella pertussis*), дифтерії (*Corynebacterium diphtheriae*), мораксели (*Moraxella catarrhalis*), легіонели (*Legionella* spp.), кампілобактерії (*Campylobacter* spp.), листерії (*Listeria* spp.), хламідії (*Chlamydia trachomatis* та *C. pneumoniae*), мікоплазми (*Mycoplasma pneumoniae*) та уреоплазми (*Ureaplasma urealyticum*).

Макроліди також активні проти гемофільної палички *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Borrelia burgdorferi*, а також анаеробів — *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp.

Мікроорганізм родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. і *Acinetobacter* spp. властива природна стійкість до всіх макролідів.

Таблиця 1. Класифікація макролідів за хімічною структурою

Шлях одержання	Лактонне кільце		
	14-членне	15-членне	16-членне
Природні	Еритроміцин Олеандоміцин	-	Мідекаміцин Спіраміцин Джозаміцин
Напівсинтетичні	Рокситроміцин Кларитроміцин Диритроміцин Флуритроміцин Телітроміцин	Азитроміцин	Міокаміцин Рокітаміцин

Таблиця 2. Класифікація макролідів за тривалістю дії

Коротка дія	Середньотривала дія	Довготривала дія
Еритроміцин	Рокситроміцин	Азитроміцин
Олеандоміцин	Кларитроміцин	Диритроміцин
Мідекаміцин	Флуритроміцин	
Спіраміцин	Джозаміцин	
Рокітаміцин		

Макроліди є препаратами вибору при гострій ревматичній гарячці у разі алергії на пеніциліни, при негоспітальній пневмонії, інфекційних захворюваннях органів малого таза (парентеральні форми).

Також макроліди призначають при інфекціях верхніх відділів дихальних шляхів та ЛОР-органів, ородентальних інфекціях (періодонтит, періостит), інфекціях шкіри та м'яких тканин (раньова інфекція, фурункульоз, рожа тощо), урогенітальних інфекціях (хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмоз), деяких контагіозних інфекціях (скарлатина, дифтерія, коклюш, хвороба легіонерів, орнітоз, лістеріоз тощо), кишкових кампілобактеріозах, атипичних мікобактеріозах, венеричних хворобах. Макроліди використовують з метою ерадикації *Helicobacter pylori*.

СТІЙКІСТЬ БАКТЕРІЙ ДО МАКРОЛІДІВ

Антимікробні препарати групи макролідів не уникли долі інших груп — виникнення у бактерій вторинної стійкості. Впровадження нових 14- та 15-членних макролідів не привело до вирішення цієї проблеми. На сьогодні виняток становлять 16-членні макроліди, такі як спіраміцин, які зберігають активність проти грампозитивних коків, стійких до 14- і 15-членних макролідів.

Резистентність мікроорганізмів до макролідів може реалізовуватися трьома шляхами. Перший — модифікація мішені дії антибіотика, а саме метилювання аденіну рибосомальної РНК під дією ферменту метилази. Внаслідок цього порушується здатність макролідів зв'язуватися з рибосомами та блокується їхня антибактеріальна дія. Цей механізм може зумовлювати стійкість бактерій також до антимікробних засобів груп лінкозамідів і стрептограмінів, тому отримав назву «резистентність MLS-типу». Індукторами метилази є 14-членні макроліди (особливо еритроміцин та олеандоміцин), а до 16-членних макролідів такий тип резистентності не формується. Другий варіант — активне виведення макролідів із мікробної клітини за допомогою АТФ-залежних ефлюксних насосів. Третій — інактивація макролідів ферментами бактерій, зокрема розщеплення лактонного кільця естеразами або фосфорилування фосфотрансферазами.

НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ*

Макроліди є однією з найбезпечніших груп антимікробних засобів. Ризик розвитку побічних ефектів є найвищим при застосуванні еритроміцину.

Прийом макролідів може супроводжуватися такими небажаними реакціями:

- біль або дискомфорт у животі, нудота, блювання, діарея;
- головний біль, запаморочення;
- місцеві реакції (флебіт і тромбофлебіт) при в/в введенні.

РІДКО ВИНИКАЮТЬ:

- парестезії, підвищена збудливість, астенія, знервованість, безсоння;
- аритмія, збільшення інтервалу Q–T, зниження рівня артеріального тиску;
- транзиторне підвищення активності трансаміназ, холестатичний гепатит, які можуть проявлятися жовтяницею, гарячкою, загальним нездужанням, слабкістю, болем у животі, нудотою, блюванням;
- порушення слуху (зворотна ототоксичність) при прийомі макролідів у високих дозах тривалим курсом; порушення сприйняття смаку та запаху, порушення зору;
- лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, еозинфілія;
- алергічні реакції (висипка, кропив'янка тощо).

Побічні реакції, характерні для інших груп антимікробних засобів (анафілактичні реакції, тяжкі токсикоз-алергічні синдроми,



Більшість макролідів приймають внутрішньо за 1 год до або через 2 год після їди, лише кларитроміцин, спіраміцин та джозаміцин вживають незалежно від прийому їди. Протягом всього курсу терапії необхідно суворо дотримуватися режиму та схеми лікування, не пропускати дозу препарату та приймати її через рівні проміжки часу. У випадку пропуску дози її слід прийняти якнайшвидше; не приймати, якщо майже настав час прийому наступної дози; не подвоювати дозу

антибіотик-асоційована діарея), при застосуванні макролідів розвиваються дуже рідко.

ПРОТИПОКАЗАННЯ*

- Алергічна реакція на будь-який із макролідів в анамнезі.
- Період вагітності (для мідекаміцину, рокситроміцину, кларитроміцину; застосування інших макролідів у період вагітності можливе лише за життєвими показаннями).
- Період годування груддю.
- Тяжкі порушення функції нирок та печінки.
- Аритмії або схильність до аритмії та подовження інтервалу Q–T.
- Значне зниження слуху (для еритроміцину).

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛЗ*

- Більшість лікарських взаємодій макролідів заснована на пригніченні ними активності цитохрому P450 в печінці. Макроліди інгібують метаболізм та підвищують концентрацію в крові непрямих антикоагулянтів, теофіліну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, дизопірамідів, препаратів алкалоїдів ріжків, циклоспорину, що підвищує ризик розвитку побічних реакцій, властивих цим препаратам, та може потребувати корекції їхнього дозування.
- Макроліди можуть підвищувати біодоступність дигоксину при пероральному прийомі за рахунок ослаблення його інактивації кишковою мікрофлорою.

Антациди зменшують всмоктування макролідів, особливо азитроміцину, в травному тракті.

Рифампіцин посилює метаболізм макролідів у печінці та знижує їхню концентрацію в крові.

Макроліди не слід комбінувати з лінкозамидами з огляду на схожий механізм дії та можливу конкуренцію.

Тетяна Ткаченко, канд. біол. наук

*Повний перелік протипоказань, побічних реакцій та взаємодій дивіться в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів