Министерство науки и высшего образования РФ
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет
имени М.К. Аммосова»
Медицинский институт
Кафедра «Госпитальная терапия, профессиональные болезни
и клиническая фармакология»
Дисциплина «Клиническая фармакология»

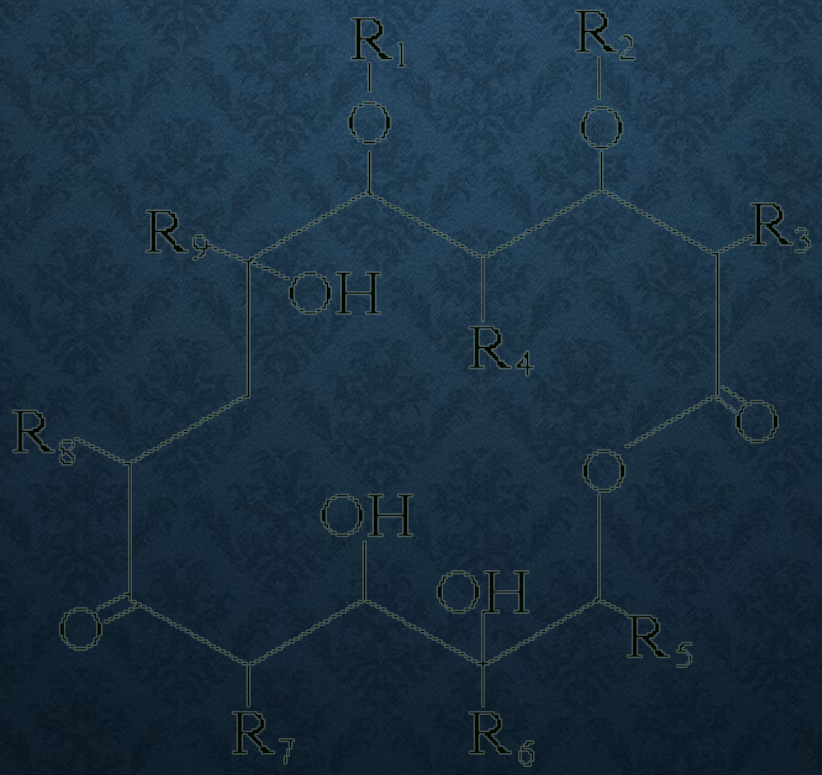
МАКРОЛИДЫ

Выполнила: Алексеева А.И. ЛД-603-1

Проверила: доцент, к.м.н. Краснова Наталия
Михайловна

МАКРОЛИДЫ

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основой химической структуры которых служит макроциклическое лактонное кольцо.



КЛАССИФИКАЦИЯ МАКРОЛИДОВ

Происхождение	14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные	Эритромицин	-	Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические	Кларитромицин Рокситромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат*5

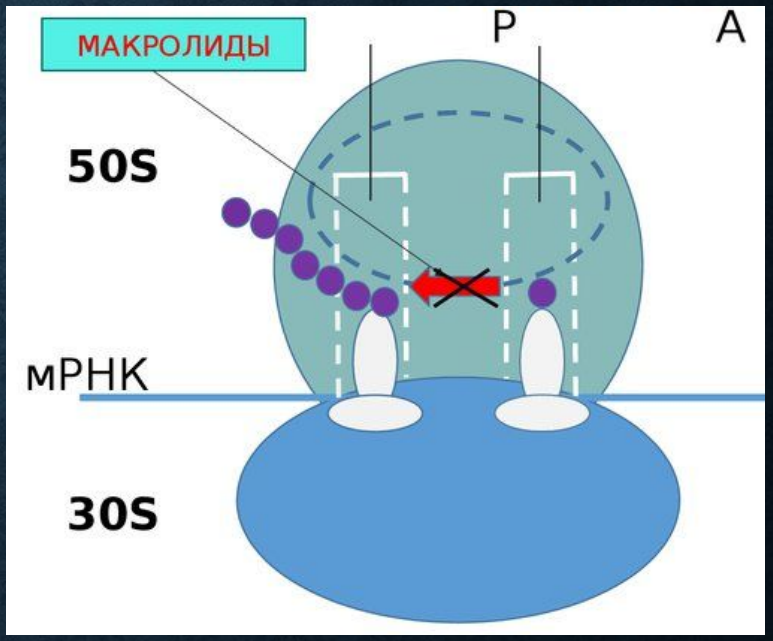
Классификация макролидов

- 1 поколение: эритромицин, олеандомицин
- 2 поколение: спиромицин, рокситромицин (рулид), кларитромицин (клацид), джозамицин
- 3 поколение: азитромицин (сумамед)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки за счет связывания с каталитическим центром рибосомальной субъединицы 50S.

Многие макролиды оказывают также определенное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Они способны регулировать такие функции нейтрофилов, как фагоцитоз, хемотаксис, киллинг.



СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Макролиды характеризуются высокой активностью против грамположительных кокков, таких, как БГСА (Streptococcus pyogenes), пневмококк (Streptococcus pneumoniae), золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus), за исключением метициллинрезистентных штаммов. Они также действуют на возбудителя коклюша (Bordetella pertussis), дифтерийную палочку (Corynebacterium diphtheriae), моракселлу (Moraxella catarrhalis), легионеллы (Legionella spp.), кампилобактеры (Campilobacter spp.), листерии (Listeria spp.), хламидии (Chlamydia trachomatis, C. pneumoniae), микоплазмы (Mycoplasma pneumoniae), уреаплазмы (Ureaplasma urealyticum).

Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp. обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

Азитромицин превосходит все другие макролиды по активности в отношении гемофильной палочки *(Haemophilus influenzae).* Кларитромицин более других макролидов активен против хеликобактера *(Helicobacter pylori)* и атипичных микобактерий *(Mycobacterium avium, M. leprae* и др.). Спирамицин активен в отношении некоторых простейших *(Toxoplasma gondii, Cryptosporidium spp.).*

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание макролидов в желудочно-кишечном тракте зависит от вида препарата, лекарственной формы и присутствия пищи.

Концентрации макролидов в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Наиболее высокие сывороточные концентрации характерны для рокситромицина, самые низкие - для азитромицина.

Макролиды хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных тканях и органах (в том числе в предстательной железе), особенно при воспалении. При этом макролиды проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации, многие препараты способны накапливаться в полиморфноядерных нейтрофилах, макрофагах, моноцитах. Они плохо проникают через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, в небольшой степени проходят через плаценту, проникают в грудное молоко.

Макролиды метаболизируются в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Почечная экскреция составляет 5-10%.

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	T1/2*, ч
Эритромицин	30-65	74	1,5-2,5
Кларитромицин	50-55	70	3-7
Рокситромицин	50	92	10-12
Азитромицин	37	23-50	35-55
Джозамицин	-	15	1,5-2,5
Мидекамицин	-	47	1,0-1,5
Спирамицин	10-60	18	6-12

ПОКАЗАНИЯ:

- препараты выбора при амбулаторных формах внебольничной пневмонии (включая «атипичную») у лиц моложе 50 лет, при нетяжелых обострениях ХОБЛ у пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний или факторов риска, как препараты альтернативы при стрептококковом тонзиллите или фарингите, остром риносинусите, остром среднем отите.
- коклюш, дифтерия (в сочетании с антидифтерийной сывороткой), инфекции кожи и мягких тканей, урогенитальные инфекции (например, хламидиоз), сифилис (кроме нейросифилиса), мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема, инфекции полости рта (периодонтит, периостит, гингивит), тяжелая угревая сыпь.
- Эритромицин и азитромицин применяют при кампилобактерном гастроэнтерите, кларитромицин - для эрадикации H. pylori при язвенной болезни (в составе комбинированного лечения), азитромицин - при шигеллезе у детей, спирамицин - при токсоплазмозе, азитромицин и кларитромицин - для профилактики и лечения M. avium-микобактериоза при ВИЧ-инфекции.
- Иммуномодулирующие свойства макролидов используют при диффузном панбронхиолите (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), муковисцидозе (азитромицин) а также некоторых других инфекциях (хронический риносинусит - кларитромицин и азитромицин).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ:

• профилактика коклюша и дифтерии у людей, находившихся в тесном контакте с больными;

• круглогодичная профилактика ревматической лихорадки при аллергии на пенициллины (эритромицин);

• профилактика эндокардита при стоматологических манипуляциях, вмешательствах на полости рта, дыхательных путях, пищеводе, при аллергии на β-лактамы (азитромицин, кларитромицин).

Режимы дозирования макролидов

Препарат	Взрослые	Дети
Эритромицин	Внутрь (за 1 ч до еды) 0,25-0,5 г каждые 6 ч; при тонзиллофарингите 0,25 г каждые 8-12 ч; для профилактики ревматической лихорадки 0,25 г каждые 12 ч Внутривенно 0,5-1,0 г каждые 6 ч	Внутрь (за 1 ч до еды) 40-50 мг/ кг в сутки в 3-4 приема (можно применять ректально) Внутривенно 30 мг/кг в сутки в 2-4 введения
Кларитромицин	Внутрь 0,25-0,5 г каждые 12 ч; для профилактики эндокардита 0,5 г за 1 ч до процедуры Таблетки замедленного высвобождения 1,0 г каждые 24 ч (во время еды) Внутривенно 0,5 г каждые 12 ч	Старше 6 месяцев внутрь 15 мг/кг в сутки в 2 приема; для профилактики эндокардита 15 мг/кг за 1 ч до процедуры
Рокситромицин	Внутрь (за 1 ч до еды) 0,3 г/сут в 1-2 приема	Внутрь (за 1 ч до еды) 5-8 мг/кг в сутки в 2 приема
Азитромицин	Внутрь (за 1 ч до еды) 0,5 г/сут в течение 3 дней или в 1-й день 0,5 г, 2-5-й дни по 0,25 г, в один прием; при остром хламидийном уретрите и цервиците 1,0 г однократно Внутривенно 0,5 г каждые 24 ч	Внутрь (за 1 ч до еды) 10 мг/кг в сутки в течение 3 дней или в 1-й день 10 мг/кг, 2-5-й дни по 5 мг/кг, в один прием Внутривенно (старше 16 лет) 0,5 г каждые 24 ч
Спирамицин	Внутрь 1,5-3 млн МЕ/сут каждые 8-12 ч Внутривенно 1,5-3 млн МЕ/сут каждые 8 ч	Внутрь при массе тела 10-20 кг 1,5 МЕ каждые 12 ч; >20 кг 750 тыс. МЕ/10 кг каждые 12 ч
Джозамицин	Внутрь 0,5 г каждые 8 ч или 1,0 г каждые 12 ч; при хламидиозе у беременных 0,75 мг каждые 12 ч	Внутрь 30-50 мг/кг в сутки в 2-3 приема
Мидекамицин	Внутрь (за 1 ч до еды) взрослые и дети старше 12 лет: 0,4 г каждые 8 ч	

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Макролиды противопоказаны лицам с гиперчувствительностью к ним.

Предостережения:

- При беременности: не рекомендуется применять кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин и джозамицин.
- Лактация: кормящим женщинам не следует назначать спирамицин и мидекамицин, поскольку они проникают в грудное молоко.
- Педиатрия: безопасность применения до 6 мес не определена для кларитромицина.
- Нарушение функций почек: при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) увеличивается T1/2 кларитромицина и рокситромицина.
- Нарушение функций печени: при заболеваниях печени с осторожностью следует применять эритромицин, рокситромицин и джозамицин, при тяжелых заболеваниях печени дозу кларитромицина необходимо снизить.
- Растворы эритромицина, кларитромицина и спирамицина обладают выраженным местно-раздражающим действием, поэтому их следует вводить внутривенно капельно. Нельзя вводить макролиды внутривенно струйно и внутримышечно.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Макролиды - один из самых безопасных классов АБП.

Возможны проявления:

- со стороны желудочно-кишечного тракта (боль или дискомфорт, тошнота, рвота, диарея - чаще при приеме эритромицина из-за повышения моторной функции вследствие действия макролидов на мотилиновые рецепторы гладкой мускулатуры ЖКТ.

- печени (транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит).

- центральной нервной системы (головная боль, головокружение, обратимые нарушения слуха; чаще при внутривенном введении).

- сердца (удлинение интервала Q-T эритромицин, кларитромицин)

- флебит и тромбофлебит при внутривенном введении (необходимо вводить только путем медленной инфузии).

- аллергические реакции бывают очень редко.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Большинство взаимодействий обусловлено угнетением цитохрома Р450 в печени (преимущественно изоформы CYP3A4).

По степени ингибирования макролиды распределяются в следующем порядке:

кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин.

По степени сродства к этой ферментной системе и, следовательно, вероятности взаимодействий, выделяют три группы макролидов:

- наименьшее сродство (спирамицин, джозамицин, мидекамицин);
- умеренное сродство (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин);
- наибольшее сродство (эритромицин).

Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови варфарина, теофиллина, карбамазепина, бромокриптина, вальпроевой кислоты, препаратов спорыньи, циклоспорина, мидазолама, ингибиторов Н+, К+-АТФазы (омепразол, лансопразол), что повышает риск развития нежелательных реакций, свойственных перечисленным лекарственным средствам, и может потребовать коррекции режима их дозирования. При сочетании со статинами возможно развитие рабдомиолиза.

Макролиды могут увеличивать биодоступность дигоксина при приеме внутрь за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой.

Рифампицин усиливает метаболизм макролидов в печени и понижает их концентрацию в крови.

Макролиды не следует сочетать с линкозамидами ввиду сходного механизма действия и возможной конкуренции.

ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ СИТУАЦИЯХ

- Беременность

Азитромицин, джозамицин и спирамицин не оказывают отрицательного действия на плод, и их можно назначать беременным. При применении эритромицина на ранних сроках беременности (I триместр) отмечено увеличение риска развития врожденных аномалий со стороны сердечно-сосудистой системы. Другие макролиды противопоказаны.

- Лактация

Большинство макролидов проникает в грудное молоко. Информация о безопасности для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, существует только для эритромицина. Применения других макролидов женщинам, кормящим грудью, следует по возможности избегать.

- Педиатрия

Безопасность кларитромицина у детей до 6 месяцев не установлена. Период полувыведения рокситромицина может увеличиваться до 20 ч. Эритромицин повышает риск развития гипертрофического пилоростеноза у новорожденных.

- Гериатрия

Необходимо учитывать возможные возрастные изменения функций печени и повышенный риск нарушений слуха. Нарушение функций почек

При снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин период полувыведения кларитромицина может увеличиваться до 30-45 ч, поэтому необходима коррекция режима его дозирования.

- Нарушение функций печени

При тяжелых заболеваниях печени применять с осторожностью, так как может увеличиваться период полувыведения и возрастать риск гепатотоксичности; может потребоваться коррекция режимов дозирования (кроме азитромицина и кларитромицина).

- Заболевания сердца

С осторожностью использовать при удлинении интервала Q-T, особенно эритромицин и кларитромицин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кукес В.Г., Клиническая фармакология [Электронный ресурс] : учебник / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 1024 с. - ISBN 978-5-9704-4196-1 - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970441961.html
2. Государственный реестр лекарственных средств http://grls.rosminzdrav.ru/