Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

Професор Хухліна О.С.

МАКРОЛІДИ

© Хухліна О.С.

КЛАСИФІКАЦІЯ МАКРОЛІДІВ

За кількістю атомів вуглецю в лактонному кільці:

- 14-членні макроліди: диритроміцин, еритроміцин, олеандоміцин, рокситроміцин (рулід), кларитроміцин (біноклар, клабакс, клацид, фромілід), проліки, телітроміцин, флуритроміцин, ;
- 15-членні макроліди: азитроміцин (сумамед) – азалід, оскільки в кільці є атом азоту);
- 16-членні макроліди: спіраміцин, джосаміцин, мідекаміцин (макропен), міокаміцин, рокітаміцин.

© Хухліна О.С.

КЛАСИФІКАЦІЯ МАКРОЛІДІВ

За походженням:

- природні - еритроміцин, олеандоміцин, спіраміцин (роваміцин), джосаміцин, мідекаміцин (макропен);
- напівсинтетичні – диритроміцин, міокаміцин, кларитроміцин, рокситроміцин (рулід), азитроміцин (азитрокс, зитролід, сумамед, хемоміцин), флуритроміцин;
- проліки – пропіоніл, етилсукцинат (ефіри еритроміцину), стеарат (сіль еритроміцину), ацетилцистеїнат, ацистрат, пропіонілмеркаптосукцинат, естолат (солі ефірів еритроміцину), тролеандоміцин (ефір олеандоміцину).
- кетоліди – телітроміцин.

© Хухліна О.С.

Механізм дії макролідів

Макроліди (разом з лінкозамідами і стреп-тограмінами) входять до групи MLS-анти-біотиків, які мають однаковий механізм дії – зворотнє зв'язування з різними домена-ми каталітичного пептидил-трансферазно-го центру 50S субодиниці рибосоми, внас-лідок чого порушуються процеси транс-локації/транспептидації і передчасно від-щеплюється тРНК-поліпептидний ланцюг, що призводить до припинення збірки біл-кової молекули

© Хухліна О.С.

Спектр активності макролідів

- β-гемолітичний стрептокок групи А *(S. pyogenes)* – ***кларитроміцин> еритроміцин;***
- пневмокок *(S. pneumoniae)*, золотистий стафілокок *(S. aureus)*, за виключенням метицилінрезис-тентних штамів останнього - ***кларитроміцин;***

© Хухліна О.С.

Спектр активності макролідів

- збудники коклюшу *(Bordetella pertussis)*, дифтерії *(Corynebac-terium diphtheriae)* – ***мідекаміцин***;
- збудник эритразми *(Corynebac-terium minutissimum)*; мораксела *(Moraxella catarrhalis)* - ***азитроміцин***,

© Хухліна О.С.

Спектр активності макролідів

- легіонела (***Legionella spp.***), ***Helico-bacter pylori,*** лістерії (***Listeria mono-cytogenes***); хламідії (***Chlamydia trachomatis***) - ***кларитроміцин;***
- мікоплазма (***Mycoplasma pneumoniae***) – ***мідекаміцин;***
- уреаплазма (***Ureaplasma urealyticum***), токсоплазма (***T.gondii***), криптоспоридії (***Cryptosporidium parvum***) – ***спіро-міцин, азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин***.

© Хухліна О.С.

Спектр активності макролідів

- Гемофільна паличка (***Haemophilus influenzae***) – ***азитроміцин;***
- бореліі (***Borrelia burgdorferi***), збудники раньової інфекції при укусах тварин (***Pasteurella multocida, Eikenella corrodens***) і деякі бактероїди, у т.ч. ***Bacteroides fragilis*** – ***всі макроліди, крім диритроміцину***.
- Мікобактерії (***M.avium, M.leprae***) – ***кларитроміцин, азитроміцин***.

© Хухліна О.С.

Механізми резистентності мікроорганізмів до макролідів

- модифікація мішені їх дії внаслідок вироблення мікроорганізмами ферменту метилази еритроміцинрезистентності, під дією якої макроліди втрачають здатність зв' язуватися з рибосомами (MLS_B-фенотип) – характерний для *S.aureus, M.pneumo-niae, S.pneumoniae, S. pyogenes, Enterococcus spp. і Bacteroides spp.*;

© Хухліна О.С.

Механізми резистентності мікроорганізмів до макролідів

- активне виведення препарату (еффлюкс) з мікробної клітини (М-фенотип) - *S.pneumoniae, S.pyogenes, S.epidermidis, S.aureus, Enterococ-cus spp.*

© Хухліна О.С.

Особливості фармакокінетики макролідів

- Після вживання досередини макроліди частково руйнуються під дією HCl шлунка, особливо еритроміцин і олеандоміцин. Підвищену стійкість до кислоти мають кишковорозчинні форми і деякі ефіри, наприклад, еритроміцину стеарат. Нові макроліди, особливо кларитроміцин, також характеризуються вищою кислотостабільністю. Суттєвий вплив на біодоступність макролідів може виявляти їжа (***еритроміцин> спіра-міцин, диритроміцин, кларитроміцин> рокситроміцин, азитроміцин***).

© Хухліна О.С.

Особливості фармакокінетики макролідів

- Наявність двох піків концентрації в крові (найвища – ***рокситроміцин***; найнижча - ***азитроміцин***), що обумовлено їх депонуванням у жовчному міхурі.
- При внутрішньовенному введенні швидко досягаються високі концентрації в крові.
- Зв'язування з білками плазми крові (α_1-глікопротеїнами) – ***рокситроміцин*** (92-96%), ***спіраміцин*** (10-18%).

© Хухліна О.С.

Особливості фармакокінетики макролідів

- За здатністю проходити через різні гістогематичні бар'єри (за виключенням гематоенцефалічного) переважають β-лактами і аміноглікозиди.
- Перевагою є здатність створювати дуже високі і стабільні концентрації в тканинах, які перевищують рівень препаратів в сироватці крові (***азитроміцин***).

© Хухліна О.С.

Особливості фармакокінетики макролідів

- Добре проникають всередину клітин і створюють високі внутрішньоклітинні концентрації. здатні проникати всере-дину фагоцитарних клітин: макрофагів, фібробластів, поліморфноядерних гра-нулоцитів, і з ними транспортуватися у вогнище запалення (більшою мірою ***азитроміцин*** і ***кларитроміцин***).

© Хухліна О.С.

Особливості фармакокінетики макролідів

- Метаболізуються в печінці з утворенням як неактивних метаболітів, так і сполук, наділених антибактеріальними властивостями (14-гідроксикларитроміцин).
- Метаболіти виділяються переважно з ***жовчю*** і потім з ***фекаліями***. Екскреція ***нирками*** становить 5 - 10%.
- $T_{1/2}$ – від 1,5 годин (***еритроміцин, джосаміцин***) до 65 годин (***диритроміцин***).

© Хухліна О.С.

Особливості фармакокінетики макролідів

- При порушенні функції нирок Т1/2 більшості макролідів (***за виключенням кларитроміцину і рокситроміцину***) не змінюється.
- При цирозі печінки може значно збільшуватися період напіввиведення ***еритроміцину і джосаміцину***.

© Хухліна О.С.

Небажані реакції при застосуванні макролідів

1. ***Диспепсичні розлади (біль, нудота і блювання)*** – особливо ***еритроміцин*** і ***олеандоміцин*** - стимулююча дія на моторику шлунково-кишкового тракту (агоністи рецепторів, чутливих до мотиліну - ендогенного стимулятора моторики). Небажані реакції з боку нижніх відділів кишечника виникають рідко, хоча описані випадки розвитку діареї.

© Хухліна О.С.

Небажані реакції при застосуванні макролідів

2. ***Холестатичний гепатит***, що супроводжується жовтяницею, приступоподібним болем у животі, еозинофілією і високим рівнем печінкових трансаміназ в сироватці крові - при тривалому застосуванні ***еритроміцину*** і ***олеандоміцину***.

© Хухліна О.С.

Небажані реакції при застосуванні макролідів

Зворотні ототоксичні реакції (погіршення слуху і дзвін у вухах) - спостерігаються рідко за призначення високих доз ***еритроміцину*** і ***кларитроміцину***, особливо хво-рим з порушенням функції нирок.

© Хухліна О.С.

Небажані реакції при застосуванні макролідів

4. ***Тромбофлебіти (при в/в введенні макролідів)*** – за швидкого введення і високої концентрації розчинів.
5. ***Ймовірний розвиток суперінфекції*** (Candida, грамнегативні бактерії) в шлунково-кишковому тракті.
6. ***Гіперчутливість*** (відзначається дуже рідко).

© Хухліна О.С.

Клінічне застосування макролідів

© Хухліна О.С.

1. ***Інфекції дихальних шляхів*** (ефективні у 80-90% хворих на бронхіти, гострі середні отити, синусити, тонзилофарингіти, позалікарняні пневмонії, коклюш, дифтерія). З урахуванням спектру атимікробної активності і вдалого фармакокінетичного профілю макроліди вважаються препаратами вибору при ***„атиповій" пневмонії***.
2. ***Стафілококові інфекції шкіри та м'яких тканин*** (імпетиго, фурункульоз, фоллікуліт, целлюліт, пароніхія).
3. ***Інфекції, що передаються статевим шляхом*** (хламідіоз статевих шляхів, м'який шанкр, сифіліс).

Клінічне застосування макролідів

4. ***Інфекції шлунково-кишкового тракту*** (бактеріальна діарея, викликана кампілобактеріями і криптоспоридіями).
5. ***Токсоплазмоз***.
6. ***Інфекції, що викликаються мікобактеріями***.
7. ***HP-асоційована виразкова хвороба.***

© Хухліна О.С.

Протипоказання до призначення макролідів

- **Абсолютні (ризик/ефект):** гіперчутливість негайного типу, вагітність (кларитроміцин).
- **Відносні (ризик/ефект):** вагітність (мідекаміцин, рокситроміцин, азитроміцин); грудне вигодовування (азитроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин), важка печінкова недостатність (азитроміцин).

© Хухліна О.С.

Взаємодія макролідів з іншими лікарськими засобами

Небажані поєднання (збільшується ризик гепатотоксичності або подовжується інтервал QT з виникненням шлуночкових аритмій):

Астемізол, терфенадин; лінкозаміди, хлорамфенікол, ксантини (за виключенням дифіліну), карбамазепін, циклоспорин, вальпроєва кислота, непрямі антикоагулянти.

© Хухліна О.С.

Комбінація макролідів з іншими антибіотиками можлива з:

- бета-лактамами;
- фторхінолонами;
- аміноглікозидами;
- рифампіцином.

© Хухліна О.С.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ