



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 (сумаamed) – азалід, оскільки в кільці є атом азоту);
- 16-членні макроліди: спіраміцин, джосаміцин, мідекаміцин (макропен), міокаміцин, рокітаміцин.

КЛАСИФІКАЦІЯ МАКРОЛІДІВ

За походженням:

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

Механізм дії макролідів

Макроліди (разом з лінкозамідами і стрептограмінами) входять до групи MLS-антибіотиків, які мають однаковий механізм дії – зворотнє зв'язування з різними доменами каталітичного пептидил-трансферазного центру 50S субодиниці рибосоми, внаслідок чого порушуються процеси транслокації/транспептидації і передчасно відщеплюється тРНК-поліпептидний ланцюг, що призводить до припинення збірки білкової молекули

Спектр активності макролідів

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

Спектр активності макролідів

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

Спектр активності макролідів

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

Спектр активності макролідів

- Гемофільна паличка (*Haemophilus influenzae*) – **азитроміцин**;
- борелії (*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**.

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.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus spp.* і *Bacteroides spp.*;

Механізми резистентності мікроорганізмів до макролідів

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

Особливості фармакокінетики макролідів

- ❖ Після вживання досередини макроліди частково руйнуються під дією НСІ 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*).

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%).

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*).

Особливості фармакокінетики макролідів

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

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**).

Особливості фармакокінетики макролідів

- При порушенні функції нирок $T_{1/2}$ більшості макролідів (**за виключенням кларитроміцину і рокситроміцину**) не змінюється.
- При цирозі печінки може значно збільшуватися період напіввиведення **еритроміцину і джосаміцину**.

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.

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*.

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.

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).

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 антимікробної активності і вдалого фармакокінетичного профілю макроліди вважаються препаратами вибору при **„атиповій“ пневмонії**.
2. **Стафілококові інфекції шкіри та м'яких тканин** (імпетиго, фурункульоз, фоллікуліт, целюліт, 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.*

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).

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.

Комбінація макролідів з іншими антибіотиками можлива з:

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



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ