

# Макролиды



# Макролиды

- ▶ Группа антибиотиков, в химической структуре которых присутствует макроциклическое кольцо

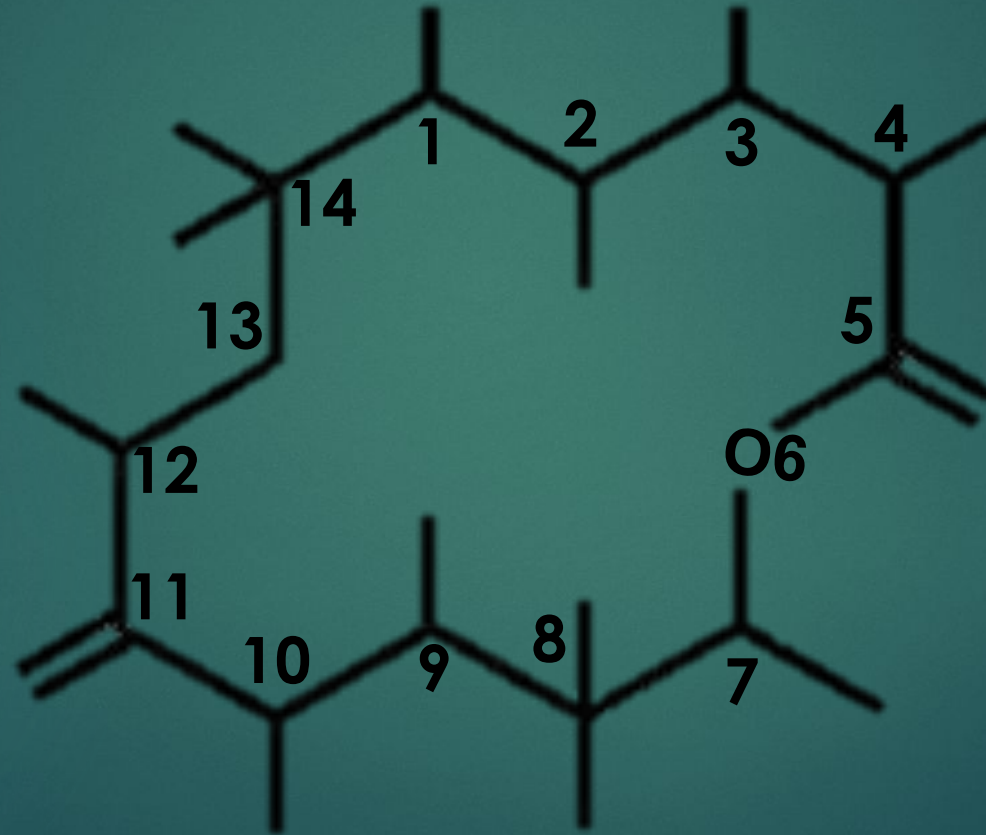


Рисунок 1. Стоение макролидов на примере ядра **эритромицина**

# Классификация

(в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце, являющемся их структурной основой) :

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
<b>Природные</b>		
Эритромицин Олеандомицин		Спирамицин (Ровамицин) Джозамицин (Вильпрофен) Мидекамицин (Макропен)
<b>Полусинтетические</b>		
Рокситромицин (Рулид) Кларитромицин (Клацид)	Азитромицин (Сумамед)	Мидекамицина ацетат (Макропен)

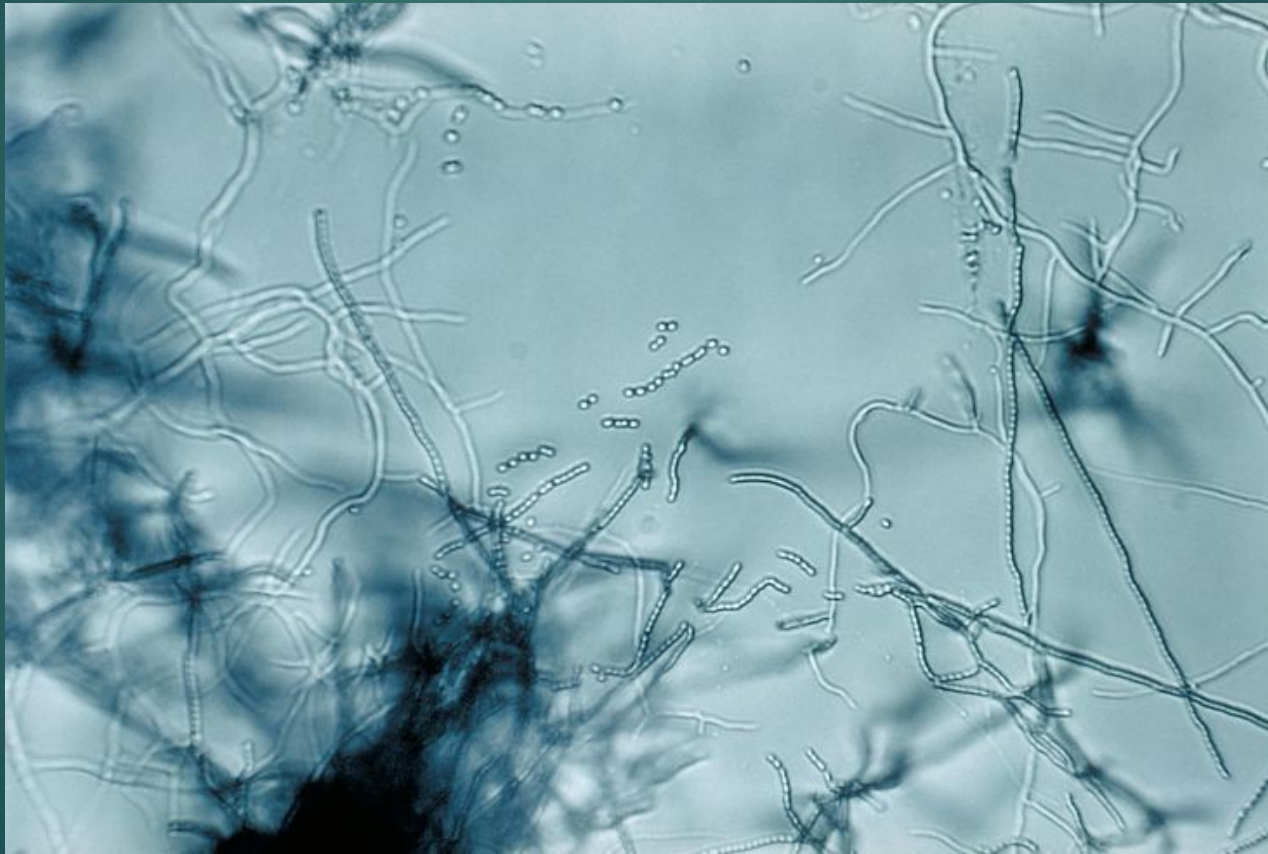
Похожими по механизму действия на макролидные антибиотики являются **кетолиды (телитромицин)**, который в отличие от макролидов способен преодолевать некоторые механизмы резистентности Gr (+)-бактерий.

# Поколения макролидов

Первое	Второе	Третье
Эритромицин	Спирамицин (Ровамицин) Рокситромицин (Рулид) Джозамицин (Вильпрафен) Кларитромицин (Клацид) Мидекамицин (Макропен)	Азитромицин (Суммамед)

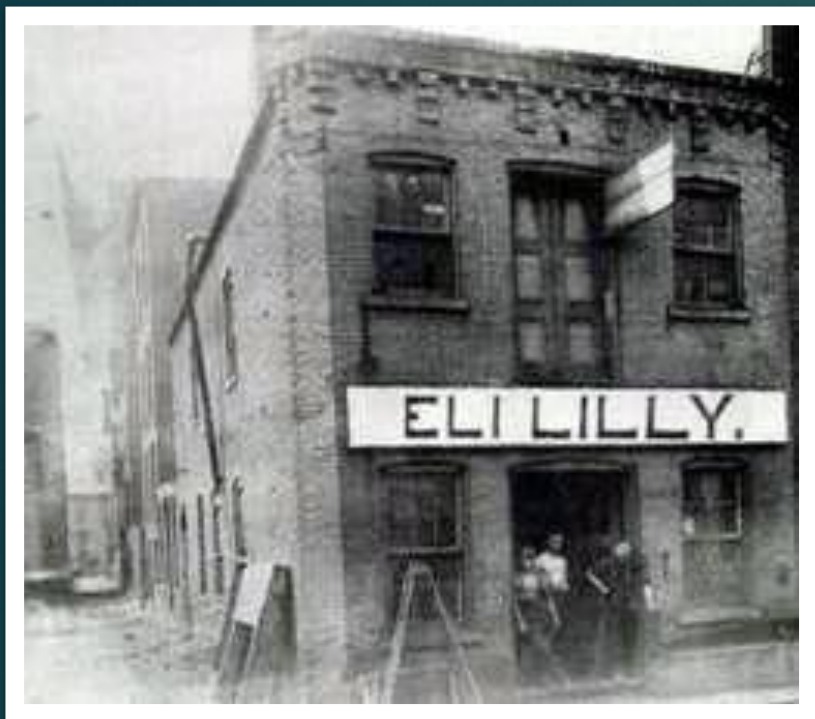
# История открытия

**Эритромицин (Erythromycin)** – продуцируется почвенным актиномицетом *Streptomyces erythreus*



Культура рода *Streptomyces*





Элай Лилли  
основатель фарм.  
КОМПАНИИ  
«Eli Lilly and  
Company»

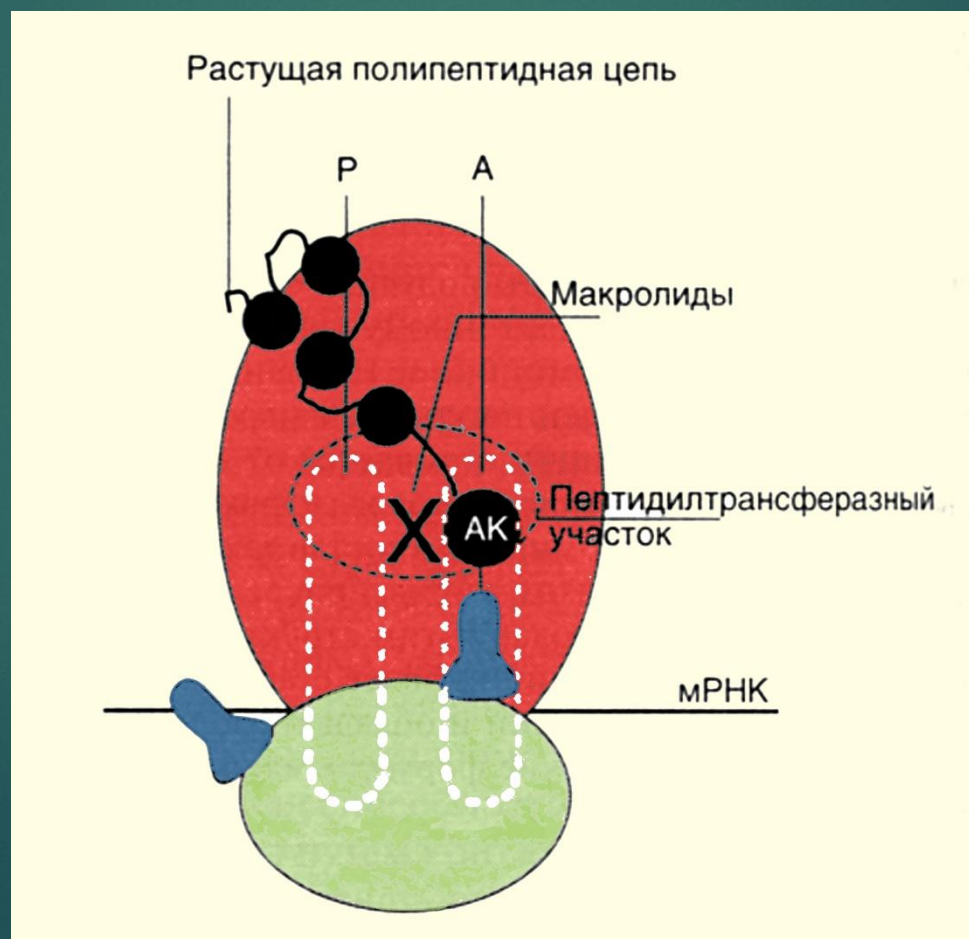


1952



# Механизм действия

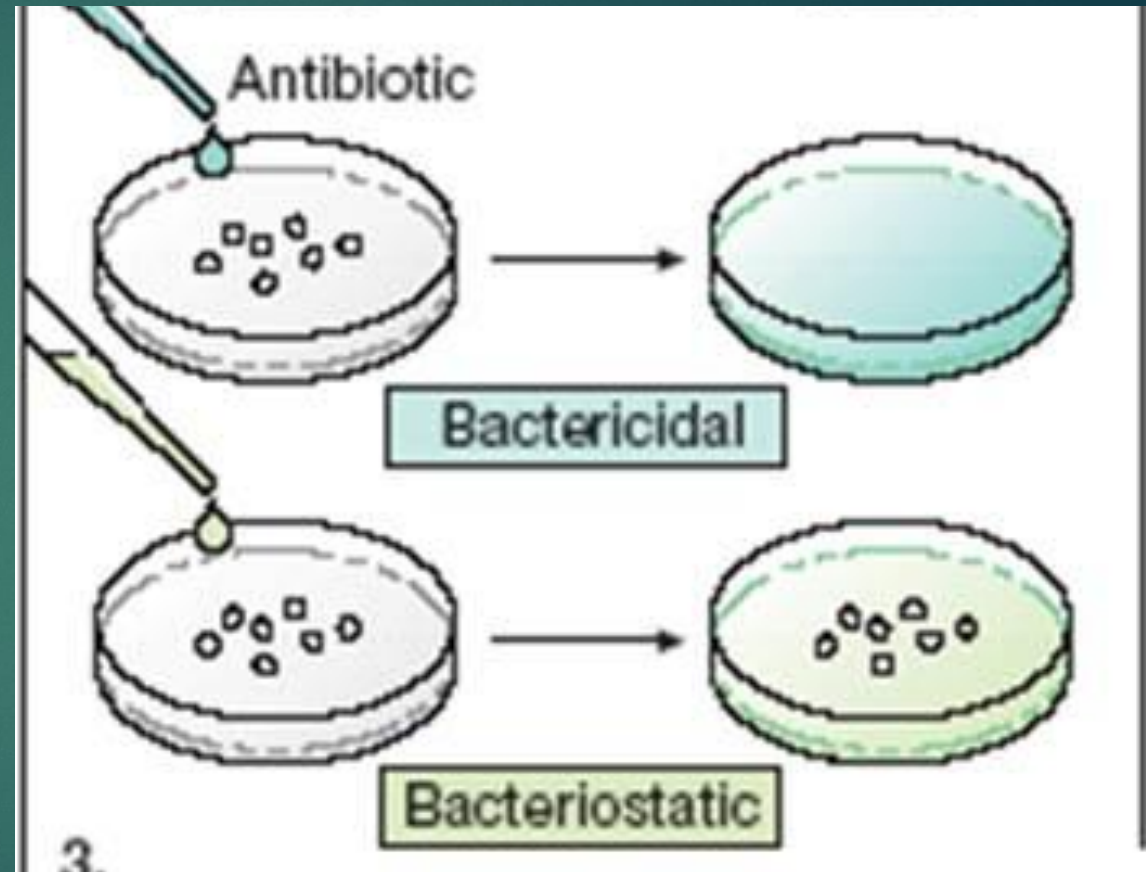
Угнетают синтез белка, необратимо связываясь с 50S-субъединицей бактериальных рибосом, в результате чего микробы теряют способность размножаться и расти.



Как правило, макролиды оказывают **бактериостатическое действие**.

Но в высоких концентрациях способны действовать **бактерицидно** на:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Bordetella pertussis*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*)





# Спектр антимикробной активности

## МАКРОЛИДЫ

### ГРАМ (+) КОККИ (аэробные)

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*

### ГРАМ (+) ПАЛОЧКИ (аэробные)

- *Corynebacterium diphtheriae*

### ГРАМ (-) ПАЛОЧКИ (аэробные)

- *Legionella pneumophila*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*

### СПИРОХЕТЫ (анаэробные)

- *Treponema pallidum*

### ХЛАМИДИИ (аэробные)

- *Chlamidia trachomatis* L1 - L3
- *Chlamidia trachomatis* L - C

### МИКОПЛАЗМЫ (аэробные)

- *Mycoplasma pneumoniae*

### УРЕАПЛАЗМЫ (аэробные)

- *Ureaplasma urealyticum*



**Helicobacter pylori (джозамицин и кларитромицин)**

**Гр- - бактерии: кампилобактер, листерии (II-III пок.).**

Таблица 1. Чувствительность микроорганизмов к макролидам

	Высоко-чувствительные	Чувствительные	Слабо-чувствительные	Устойчивые	Высокоустойчивые
Грамположительные					MRSA
		<i>C.diphtheriae</i>	<i>E.fecalis</i>		<i>E.faecium</i>
		<i>S.agalactiae</i>			
		<i>S.aureus</i> MS			
		<i>S.pneumoniae</i> <sup>2</sup>			
			<i>S.pneumoniae</i> <sup>3</sup>		
		<i>S.pyogenes</i>			
		<i>S.viridans</i>			
Грамотрицательные	<i>C.pneumoniae</i>	<i>B.burgdorferi</i>	<i>B.antracis</i>		
	<i>C.trachomatis</i>	<i>C.jejuni</i>	<i>Bacteroides spp.</i>		
	<i>Legionella spp.</i>	<i>G.vaginalis</i>	<i>C.perfringens</i>		
	<i>M.catarrhalis</i>	<i>H.ducrei</i>	<i>H.influenzae</i>		
	<i>M.pneumoniae</i>	<i>H.pilory</i>	<i>Peptostreptococcus</i>		
	<i>B.pertusis</i>			<i>M.hominis</i> <sup>4</sup>	<i>Aeromonas spp.</i>
		<i>N.gonorrhoeae</i>			<i>E.coli</i> <sup>5</sup>
		<i>T.gondii</i>			<i>P.aeruginosa</i>
		<i>T.pallidum</i>			<i>Salmonella spp.</i> <sup>6</sup>
		<i>U.urealyticum</i>			<i>Shigella spp.</i> <sup>7</sup>
Микобактерии <sup>8</sup>		<i>M.avium</i>			<i>M.tuberculosis</i>
		<i>M.chelonae</i>			
		<i>M.intracellulare</i>			
		<i>M.leprae</i>			

<sup>1</sup> Возможна активность кетолидов, что, однако, не имеет клинического значения в связи с необходимостью применения при MRSA-инфекции гликопептидов и линкосамидов; <sup>2</sup> Пенициллиночувствительный; <sup>3</sup> Пенициллинорезистентный; чувствительность к макролидам переменна, наилучшая активность у телитромицина; <sup>4</sup> Чувствительность к джосамицину *in vitro*; <sup>5</sup> В отношении *E.coli* активен азитромицин, однако это не имеет существенного клинического значения в связи с необходимостью применения других классов препаратов; <sup>6</sup> Кларитромицин, азитромицин, рокситромицин, эритромицин.

# Мишень - атипичная микрофлора

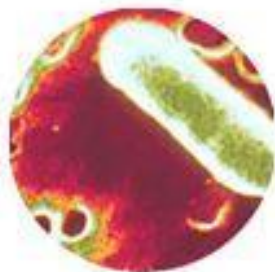
*Streptococcus pneumoniae*



*Staphylococcus aureus (MS)*



*Moraxella catarrhalis*



*Chlamydophila pneumoniae*



*Streptococcus pyogenes*



*Haemophilus influenzae*



*Legionella pneumophila*



*Mycoplasma pneumoniae*



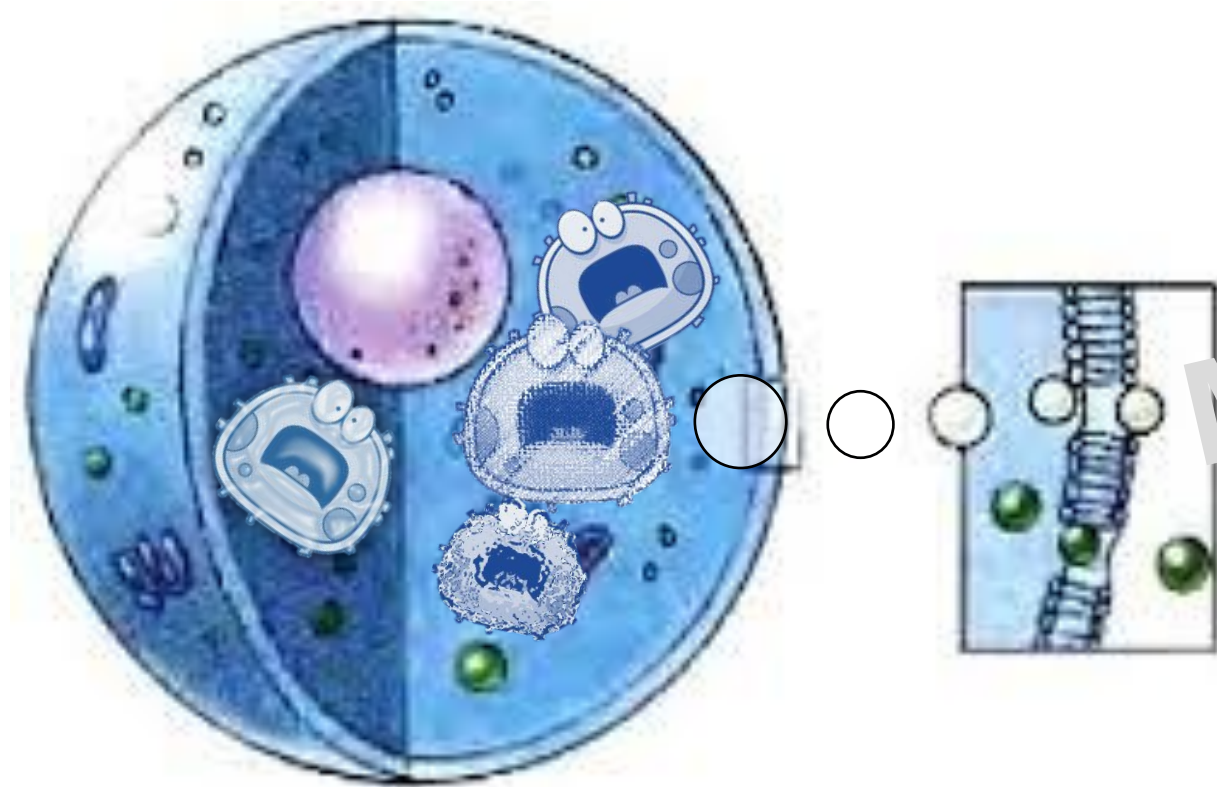
амоксциллин/клавуланат

МАКРОЛИДЫ

Клинически значимая активность против Гр «-» флоры есть только у двух макролидов: азитромицина и кларитромицина



Макролиды имеют способность проникать  
внутри клеток нашего организма и разрушать  
микробы, не имеющие клеточной стенки



Макроли  
д



# Спектр действия по поколениям

- ▶ **I поколение – широкий:** Гр+ кокки, Гр+палочки, моракселлы, легионеллы, спирохеты, хламидии, уреаплазмы, анаэробы
- ▶ **II поколение:**
  - кларитромицин – *H. Pylori*, атипичные микобактерии *M. avium*, *M. leprae*
  - спирамицин и рокситромицин – токсоплазмы
- ▶ **III поколение:**
  - листерии, гардинеллы, микобактерии туберкулеза
  - высокая активность в отнош. *H. influenzae*

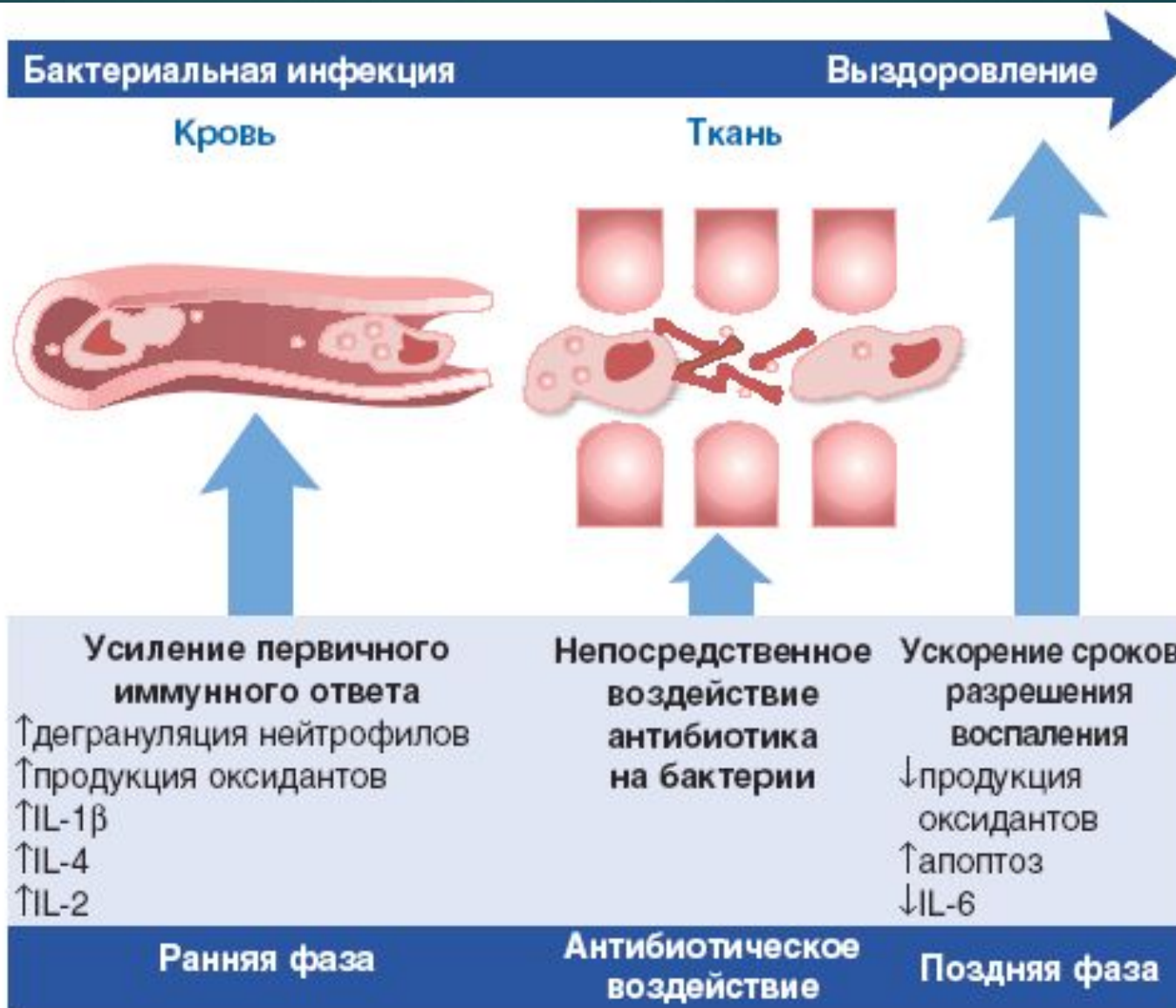


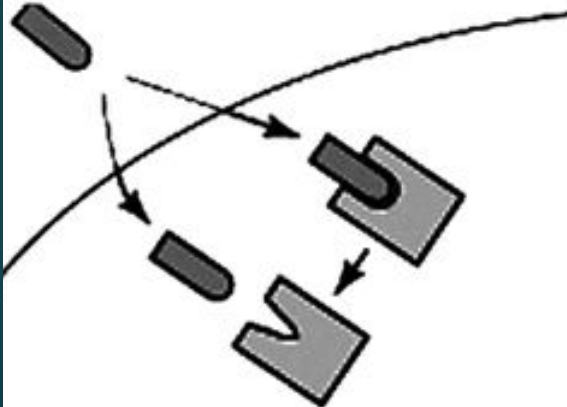
Рис. 3. Основные эффекты иммуномодуляции инфекционного процесса азитромицином

**! Быстрое развитие  
вторичной резистентности:**  
- курс не более 7 дней  
- комбинирование с  
другими АБП

# Резистентность

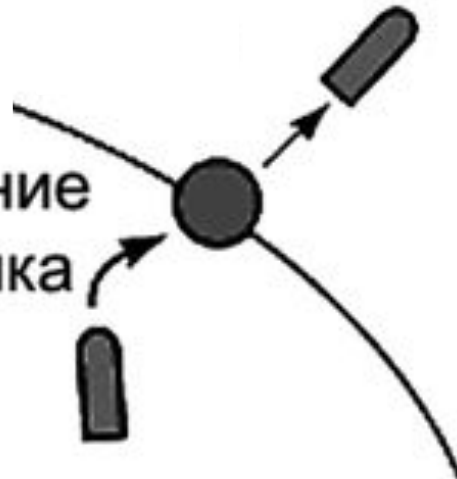
Нарушение способности  
макролидов связываться  
с рибосомами

Изменение мишеней  
антибиотиков



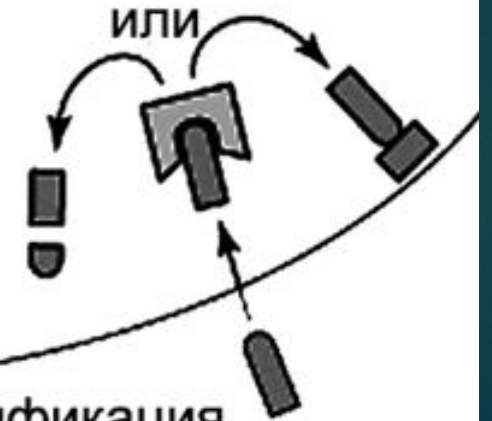
Активное устранение  
макролида из микробной  
клетки

выкачивание  
антибиотика  
из клетки



Инактивация макролидов  
посредством  
ферментативного  
расщепления лактонного  
кольца

Модификация  
антибиотика





# Фармакокинетика макролидов

▣ **Всасывание:**  $F=30-65\%$ , зависимость от приема пищи

эритромицин, азитромицин, мидекамицин,  
рокситромицин ; кларитромицин, спирамицин – не  
влияет



▣ **Распределение:** «тканевые» АБ с высокой  
внутриклеточной концентрацией

ГЭБ –; плацента, молоко +

▣ **Метаболизм:** в печени (цитохром P-450)

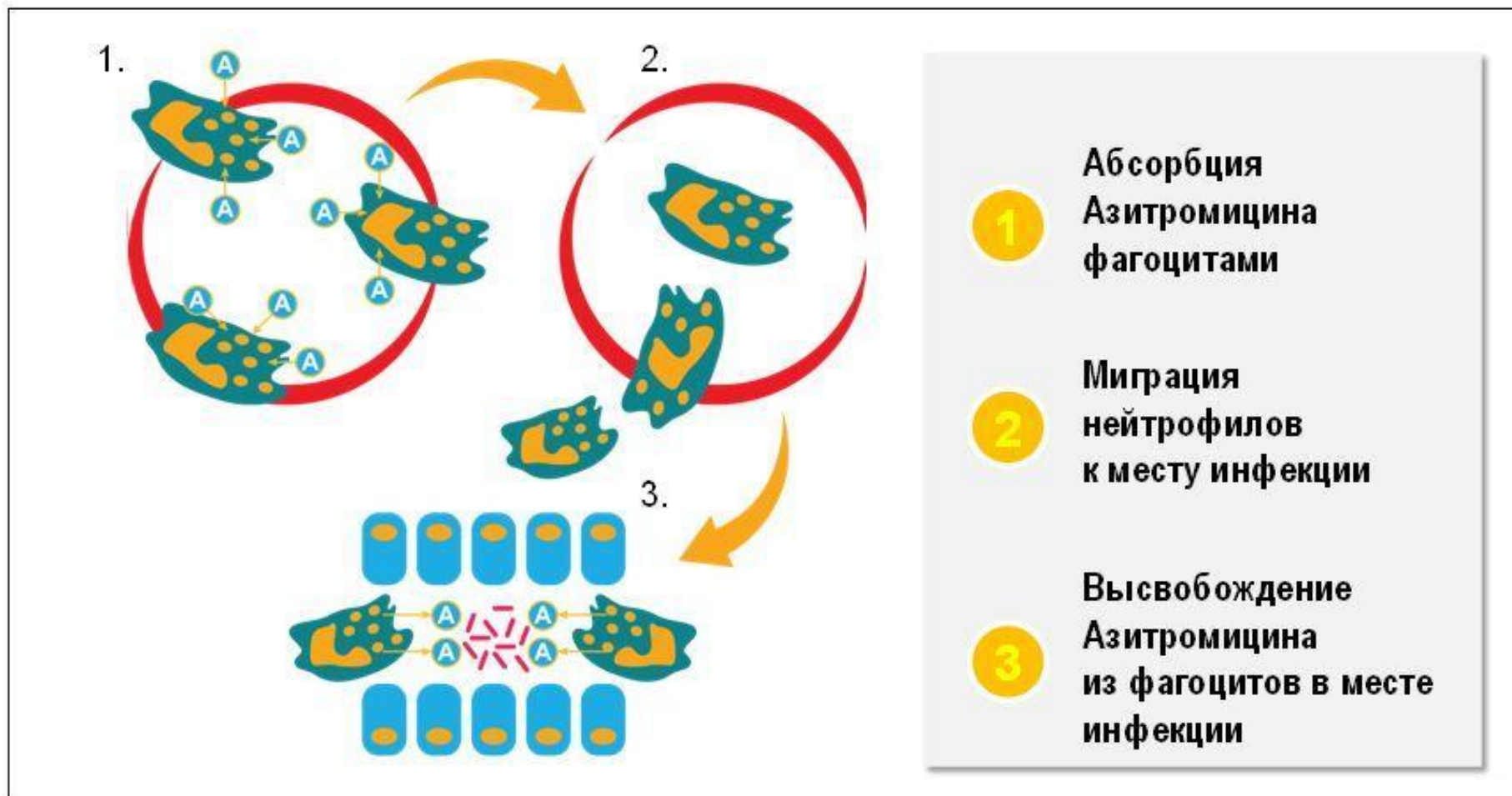
▣ **Выведение:** метаболиты выводятся преим

желчью



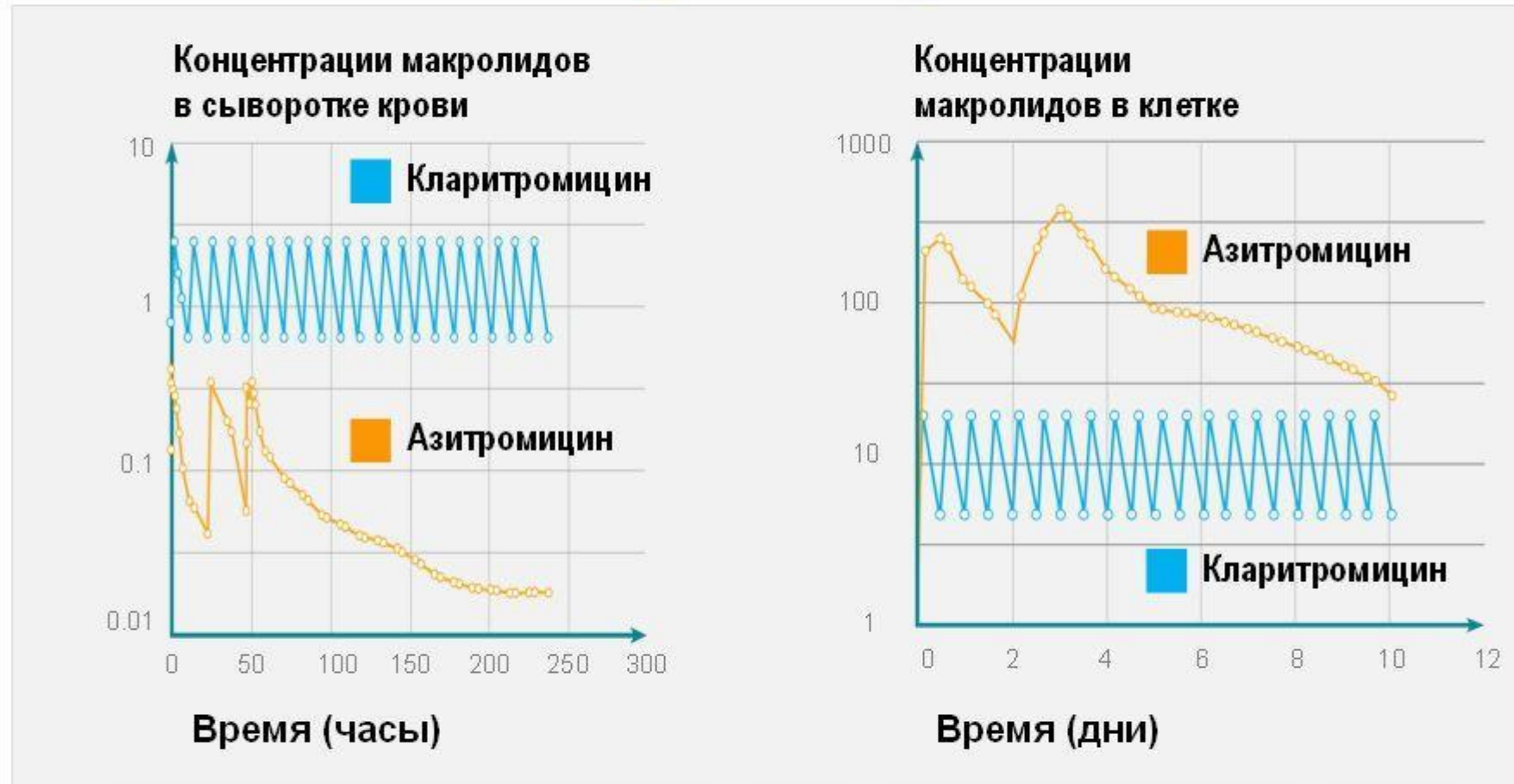


# Особенности фармакокинетики азитромицина – направленный терапевтический эффект



Концентрация **азитромицина** в очагах инфекции на **24-34%** выше, чем в здоровых тканях

# Особенности фармакокинетики азитромицина



**Азитромицин создает значительно высокие концентрации внутри эпителиальных клеток**

# ФАРМАКОКИНЕТИКА МАКРОЛИДОВ

***ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ:***

**ЭРИТРОМИЦИН , МИДЕКАМИЦИН - 1,5-2,5 Ч**

**КЛАРИТРОМИЦИН - 3,0-7,0Ч**

**РОКСИТРОМИЦИН, СПИРАМИЦИН - 10-12Ч**

**АЗИТРОМИЦИН - 35-55Ч**



Таблица 2. Дозы макролидов при респираторных инфекциях у детей [5]

Препарат	Суточная доза при приеме внутрь		Кратность приема
	От 1 мес. до 12 лет	Старше 12 лет	
Азитромицин	3 дневный курс 10 мг/кг/сут. или 5 дневный курс 10 мг/кг/сут. в 1-й день, затем по 5 мг/кг/сут.	0,5 г/сут. 0,5 г/сут. в 1-й день, затем по 0,25 г/сут.	в 1 прием
Джозамицин	30–50 мг/кг/сут.	–	в 3 приема
Кларитромицин	15 мг/кг/сут.	0,5 г/сут.	в 2 приема
Мидекамицин	30–50 мг/кг/сут.	1–2 г/сут.	в 3 приема
Рокситромицин	5–8 мг/кг/сут.	0,3 г/сут.	в 2 приема
Спирамицин	150 000 ЕД/кг/сут.	1,5–3,0 млн ЕД/сут.	в 2–3 приема
Эритромицин*	40–50 мг/кг/сут.	1–2 г/сут.	в 3–4 приема

\* Отмечается высокая частота нежелательных реакций, особенно у детей раннего возраста



# Показания к применению макролидов

- ❑ Внебольничные инфекции НДП и ВДП, атипичная пневмония (азитромицин)
- ❑ Коклюш
- ❑ Дифтерия (эритромицин + антидифтерийная сыворотка)
- ❑ Инфекции кожи и мягких тканей
- ❑ Тяжелая угревая сыпь (эритромицин, азитромицин)
- ❑ Инфекции полости рта (периодонтит, периостит)
- ❑ ИППП: хламидиоз, сифилис (кроме нейросифилиса), мягкий шанкр, венерическая лимфогрануле-ма
- ❑ Эрадикация *H. pylori* (кларитромицин+амоксцил-лин, метронидазол и антисекреторные препараты)

# Показания для макролидов (продолжение)

- ❑ Токсоплазмоз (спирамицин)
- ❑ Микобактериоз (*M. avium*) у больных СПИДом (klarитромицин, азитромицин)

## *Профилактическое применение:*

- ❑ При контакте с больными коклюшем (эритромицин)
- ❑ Санация носителей менингококка (спирамицин)
- ❑ Круглогодичная профилактика ревматизма при аллергии на пенициллин(эритромицин)
- ❑ Профилактика эндокардита в стоматологии (азитромицин, klarитромицин)
- ❑ Санация кишечника перед операцией на толстой кишке(эритромицин+ канамицин)

Таблица 1. Оригинальные препараты и препараты-копии

Международное непатентованное наименование	Оригинальный препарат, производитель	Копия, производитель
Азитромицин	Сумамед (Pliva, Хорватия)	Азитромицин (Фармасинтез, РФ) Азивок (Wokhardt, Индия) Азитрал (Shreya Life, Индия) Азитрокс (ICN Октябрь, РФ) Азитромицин-Акос (Синтез, РФ) Зи-Фактор (Верофарм, РФ) Зитролид (Щелковский витаминный завод, РФ) Сумазид (Брынцалов-А, РФ) Сумамокс (Oxford Labs., Индия) Хемомицин (Hemofarm, Югославия)
Кларитромицин	Клацид (Abbott Labs., США)	Биноклар (Novartis, Бангладеш) Веро-кларитромицин (Верофарм, РФ) Клабакс (Ranbaxy Labs., Индия) Клеримед (Medochemie, Кипр) Фромилид (KRKA, Словения)
Рокситромицин	Рулид (Hoechst [группа Aventis] Германия)	Веро-рокситромицин (Верофарм, РФ) Брилид (Брынцалов А, РФ) Рокситромицин Лек (Lek [группа Novartis], Словения) Рулицин (Lifesource, Индия)
Спирамицин	Ровамицин (Aventis, Германия)	-
Джозамицин	Вильпрафен (Yamanouchi, Нидерланды; Mask, Германия)	-
Мидекамицин	Макропен (KRKA, Словения)	-





# Побочные эффекты макролидов

! Одна из самых безопасных групп АБ, но...

- ✓ ЖКТ: - прокинетическое действие (эритромицин)
- ✓ Печень: холестаза, желтуха, лихорадка (эритромицин, кларитромицин)
- ✓ ЦНС: головокружение, нарушение слуха (большие дозы эритромицина и кларитромицина)
- ✓ Сердце: удлинение интервала QT на ЭКГ
- ✓ Местные реакции: флебит, тромбофлебит (в/в)
- ✓ Аллергические реакции: очень редко





## Противопоказания

### Абсолютные

Гиперчувствительность немедленного типа — все препараты.  
Беременность — кларитромицин, эритромицин.  
Детский возраст: до 2 месяцев — рокситромицин,  
до 6 месяцев — кларитромицин, до 14 лет — диритромицин,  
до 16 лет — азитромицин.

### Относительные

Беременность — мидекамицин, рокситромицин, азитромицин.  
Грудное вскармливание — азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, эритромицин, рокситромицин.  
Тяжелые нарушения функции печени — азитромицин, эритромицин, рокситромицин, мидекамицин, кларитромицин.

Спасибо за внимание