

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ И КЕТОЛИДОВ

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

*Жизнь - это книга; ты не сетуй,
А изучай её весь век.
Нашедший благо в книге этой
И есть счастливый человек!*

Джами



Макролидные антибиотики

- ∅ Со временем получения первого макролида - эритромицина, прошло более 50 лет и, не смотря на это, он широко применяется в клинической практике для лечения инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей.
- ∅ Возрастание интереса к макролидам произошло в 70-90-х годах *после открытия микоплазм, хламидий, кампилобактера и легионелл.*
- ∅ Это послужило мощным стимулом для разработки новых макролидов с улучшенными, по сравнению с эритромицином, микробиологическими и фармакокинетическими параметрами.

ПРИЧИНЫ ВОЗРАСТАНИЯ ИНТЕРЕСА К МАКРОЛИДАМ СО СТОРОНЫ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ И ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

- ∅ Возрастающая клиническая эффективность новых генераций макролидов, обусловленная расширяющимся спектром их антимикробной активности;
- ∅ Наличие для новых макролидов ряда фармакологических характеристик (хорошее проникновение в ткани, низкие дозировки и малая кратность введения, хорошая клиническая и биологическая переносимость), выгодно отличают их от эритромицина и олеандомицина, а также антибиотиков других групп;
- ∅ Макролидам присуща способность оказывать не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие в отношении ряда микроорганизмов, что обусловлено их способностью накапливаться не просто в тканях, а внутриклеточно, в концентрациях, в несколько раз превышающих их содержание в крови. В результате этого и достигается бактерицидный эффект препаратов;

ПРИЧИНЫ ВОЗРАСТАНИЯ ИНТЕРЕСА К МАКРОЛИДАМ СО СТОРОНЫ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ И ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

- ∅ Макролиды отличает достаточно высокая эффективность в отношении таких микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы, как *стрептококки*, включая *пневмококк*;
- ∅ Макролиды демонстрируют высокую активность против группы внутриклеточных возбудителей, таких как *хламидии*, *микоплазмы*, *легионеллы* (возбудители атипичных инфекций), *листерий*, *токсоплазм*, а также против *микобактерий*, в том числе *M. avium*, возбудителей *лепры* и незначительную противогрибковую активность.

Классификация макролидов

1 – поколение

Ø Эритромицин

Ø Олеандомицин



Кетолиды
(телитромицин)

2- поколение

Ø Спирамицин (ровамицин)

Ø Рокситромицин (рулид)

Ø Джосамицин (вильпрафен)

Ø Кларитромицин (клацид)

Ø Мидекамицин (макропен)

Ø Диритромицин (динабак)

3-поколение

Ø Азитромицин (Сумамед)

Классификация макролидов

- ∅ **14-членные макролиды:**
эритромицин, **олеандомицин**,
рокситромицин, **диритромицин**,
klarитромицин, **флуритромицин**;
- ∅ **15-членные:** азитромицин (является
азалидом, так как в кольце имеется
атом азота);
- ∅ **16-членные:** спирамицин,
джосамицин, мидекамицин,
миокамицин, рокитамицин.

Общие свойства

- ∅ Преимущественно бактериостатическое действие.
- ∅ Активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы).
- ∅ Высокие концентрации в тканях (в 5-10-100 раз выше плазменных).
- ∅ Низкая токсичность.
- ∅ Отсутствие перекрестной аллергии с β-лактамами.

Макролидные антибиотики

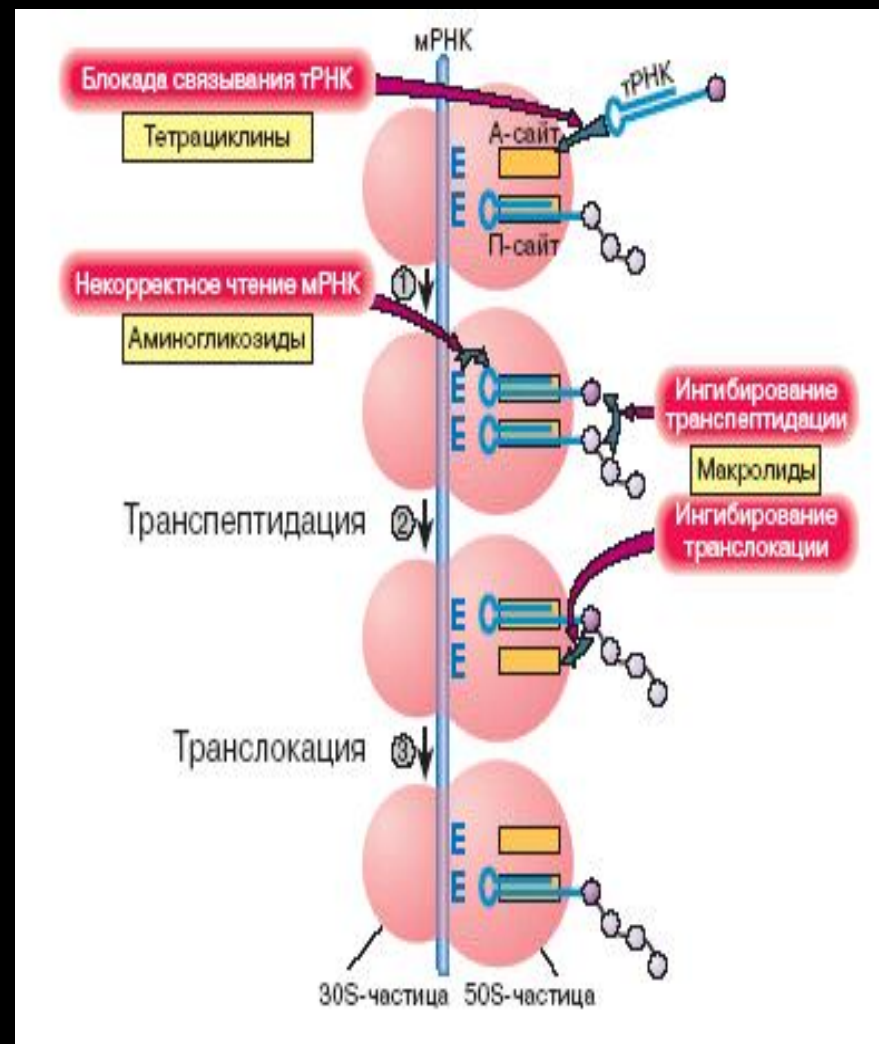
Механизм действия

- ∅ Как известно, белки строятся из аминокислот на рибосомах.
- ∅ Специфичная для данного белка последовательность аминокислот определяется матричной РНК (мРНК), образующей комплекс с рибосомой.
- ∅ Выбор аминокислот детерминируется последовательностью триплетов азотистых оснований в молекуле мРНК (кодонов), которые проходят через А-сайт-акцептор аминоацил-тРНК.
- ∅ Молекулы тРНК доставляют в рибосому аминокислоты, требуемые для наращивания пептидной цепочки.

Макролидные антибиотики

Механизм действия

- ❌ Макролиды, связываясь с каталитическим пептидилтрансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы, ингибируют транспептидацию, то есть реакцию переноса полипептидной цепи на аминоацил-тРНК, присоединенную к А-сайту, и транслокацию - перемещение пептидил-тРНК из сайта А в сайт П.
- ❌ В результате тормозится формирование полипептидной цепи.



Макролидные антибиотики

Механизм действия

- ∅ **Связывание с 50S-субъединицами рибосом** характерно также для таких антибиотиков, как линкосамиды, стрептограмины и хлорамфеникола, поэтому при сочетании макролидов с этими препаратами между ними возможны конкуренция и ослабление антимикробного эффекта.
- ∅ **Макролиды являются слабыми основаниями**, их активность возрастает в щелочной среде (рН 5,5 - 8,5), так как при этом они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки, и резко снижается в кислой среде.

Макролидные антибиотики

Механизм действия

- Ø Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим.
- Ø Однако в высоких концентрациях, при относительно низкой микробной плотности и, особенно, в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, они могут оказывать бактерицидное действие.
- Ø Такой эффект макролиды проявляют, как правило, против β -гемолитического стрептококка группы А и пневмококка.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ МАКРОЛИДОВ

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Haemophilus influenzae
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae
Bordetella pertussis

респираторные инфекции

Chlamydia trachomatis
Mycoplasma/Ureaplasma
Neisseria gonorrhoeae

урогенитальные инфекции

Helicobacter pylori

язва желудка и 12-п. кишки

Макролидные антибиотики

Спектр действия

Активность против пиогенных кокков.

- Ø Макролиды не имеют принципиальных различий по действию на быстро размножающиеся пиогенные кокки.
- Ø В отношении *S. aureus* наилучший эффект проявляет кларитромицин.
- Ø Кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на *Str. pyogenes* и *S. agalactiae*, второе место по эффективности занимает эритромицин.

Макролидные антибиотики

Спектр действия

Активность против пиогенных кокков.

- Ø Следует подчеркнуть, что ни один из макролидов практически не действует на штаммы золотистого стафилококка, устойчивые к эритромицину.
- Ø Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* являются устойчивыми ко всем макролидам.
- Ø Все препараты обладают примерно равноценной активностью против пневмококка.

Природная активность макролидов в отношении *S.pneumoniae* (МПК₉₀, мг/л)

14-членные	МПК₉₀, мг/л	Стах, мг/л
Эритромицин	0,03	2,9
Кларитромицин	0,015	1,1
Рокситромицин	0,03	5,4
15-членные		
Азитромицин	0,06	0,6
16-членные		
Джозамицин	0,06	3,8
Спирамицин	0,03	2,4

Макролидные антибиотики

Спектр действия

Активность против грамотрицательных бактерий.

- Ø Азитромицин превосходит другие препараты по действию на *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. jejuni* и *P. multocida*.
- Ø Кларитромицин наиболее активен против *Legionella pneumophila* и *Helicobacter pylori*.
- Ø Все макролиды, кроме диритромицина, умеренно действуют на *Bacteroides spp.* и *B. fragilis*.
- Ø Микрофлора семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью к макролидам.

Природная активность макролидов в отношении *H. influenzae* (МПК₉₀, мг/л)

<i>14-членные</i>	МПК ₉₀ , мг/л	С _{тах} , мг/л
Эритромицин	4-8	2,9
Кларитромицин	2-8	1,1
Рокситромицин	2-16	5,4
<i>15-членные</i>		
Азитромицин	0,5-2	0,6
<i>16-членные</i>		
Джозамицин	4-32	3,8
Спирамицин	8-32	2,4

Макролидные антибиотики

Спектр действия

Активность против хламидий и микоплазм.

- Ø Макролиды обладают довольно высокой активностью против большинства хламидий, микоплазм и уреаплазм.
- Ø В отношении генитальных микоплазм (*M. hominis*) наиболее отчетливой микробиологической активностью обладает мидекамицин.
- Ø Кларитромицин превосходит другие препараты по действию на *S. trachomatis*.

Природная активность макролидов в отношении атипичных возбудителей (МПК₉₀, мг/л)

<i>14-членные</i>	<i>C.pneumoniae</i>	<i>C.trachomatis</i>
Эритромицин	0,06	0,06
Кларитромицин	0,5	0,007
Рокситромицин	0,05	0,03
<i>15-членные</i>		
Азитромицин	0,06	0,125
<i>16-членные</i>		
Джозамицин	0,25	0,03
Спирамицин	0,5	0,5

Desnottes J, 1996; Ridgway G, 1995

Макролидные антибиотики

Спектр действия

Активность против токсоплазм и других простейших.

- Ø Практически все макролиды оказывают ингибирующее действие на *T. gondii*, но не вызывают полной их гибели.
- Ø Наиболее высокой активностью обладают спирамицин, азитромицин, кларитромицин и рокситромицин.
- Ø Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении криптоспоридий (*Cryptosporidium parvum*).

Макролидные антибиотики

Спектр действия

Активность против атипичных микобактерий.

- Ø Кларитромицин, азитромицин и рокситромицин превосходят эритромицин по действию на внутриклеточный комплекс *M. avium*, который является частым возбудителем оппортунистических инфекций у больных со СПИДом.
- Ø Наиболее активным является кларитромицин, который *in vitro* в 4 раза превосходит азитромицин. Кроме того, кларитромицин лучше, чем эритромицин и азитромицин, действует на *M. leprae*.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ МАКРОЛИДОВ

НЕАКТИВНЫ

Ø *E. coli*

Ø *Klebsiella*

Ø *Enterobacter*

Ø *Citrobacter*

Ø *Serratia*

Ø *Proteus*

Ø *Providencia*

Ø *Salmonella*

Ø *Shigella*

Ø НГОб (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*)

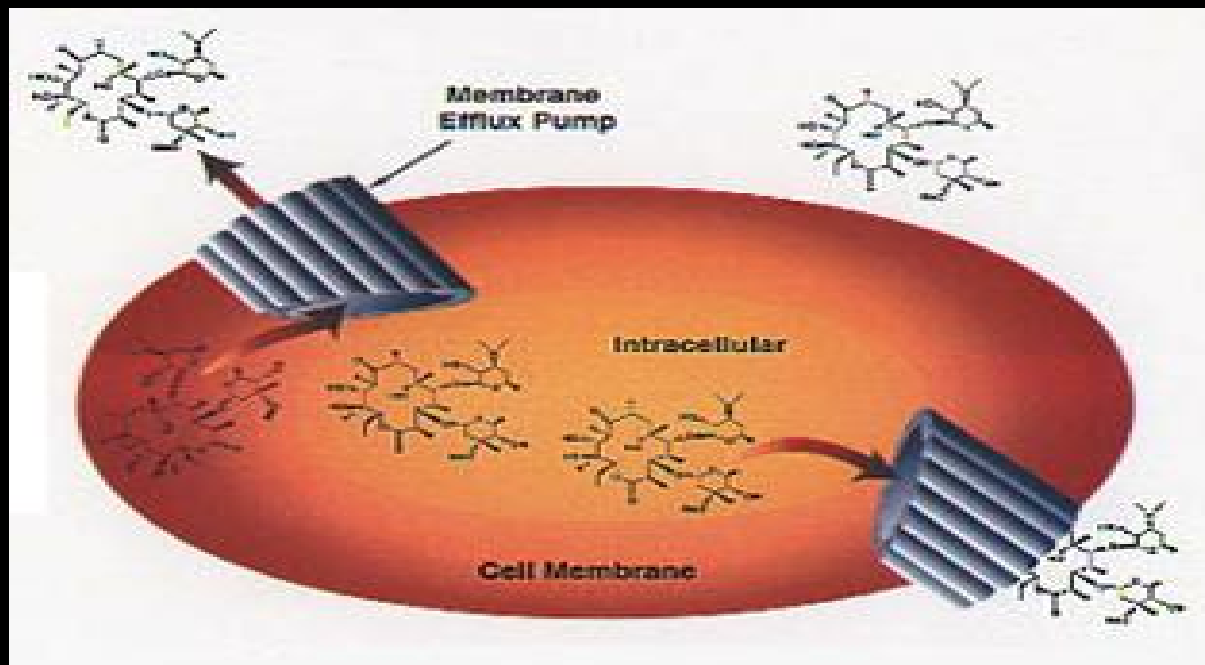
Ø Стреп. группы D и G (в частности, *E. faecalis* и *E. faecium*)

Ø *B. fragilis*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium*

**ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ВТОРИЧНОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ
К МАКРОЛИДАМ**

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВТОРИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К МАКРОЛИДАМ

Активный
эффлюкс



Модификация
мишени
(метилирование
рибосомы)

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ К МАКРОЛИДАМ

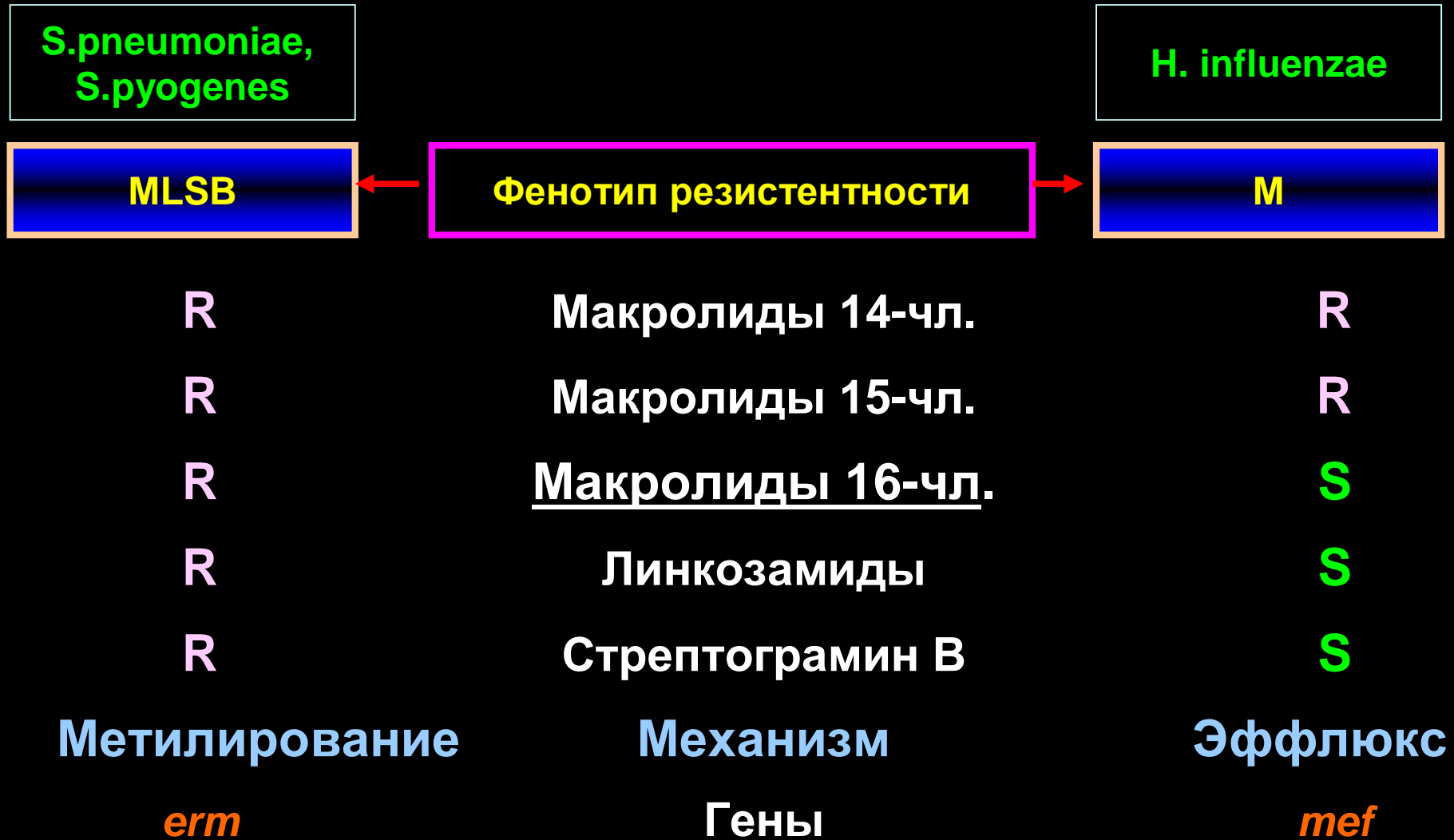
Активное выведение (Эффлюкс):

- ∅ Выводятся только 14- и 15-членные макролиды (эритро-, кларитро-, рокситро-, азитромицин)
- ∅ Сохраняют активность 16-членные макролиды (джозамицин), линкозамиды, стрептограмин.

Метилирование рибосом:

- ∅ Может быть конститутивным и индуцибельным
- ∅ При конститутивном типе формируется устойчивость ко всем макролидам, линкозамидам, стрептограмину.
- ∅ При индуцибельном – сохраняют активность 16-членные макролиды (джозамицин), т.к. не являются индукторами.

Варианты резистентности *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H. influenzae* к АМП ПРИ РАЗНЫХ ГЕНОТИПАХ



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ К МАКРОЛИДАМ

- ∅ Необходимо изучение распространенности механизмов устойчивости среди ключевых респираторных возбудителей (*Str.pneumoniae*, *Str.pyogenes*) в различных странах и регионах.
- ∅ Необходимо тестирование *in vitro* клинических штаммов *Str.pneumoniae*, *Str.pyogenes*, как к эритромицину, так и к 16-членным макролидам (джозамицину).

Устойчивость *Str. pyogenus* к макролидам

ARTEMIS Project, Италия, 1997

- Ø Резистентность к эритромицину 42,6%
- Ø Полная перекрестная резистентность к кларитромицину и азитромицину
- Ø Эрадикация *S.pyogenes* при тонзиллофарингите

пенициллины 84,1%

цефалоспорины 82,7%

макролиды

- чувствительные штаммы 80,2%

- резистентные штаммы 58,8%

Резистентность *S.pneumoniae* и *S.pyogenes* к макролидам

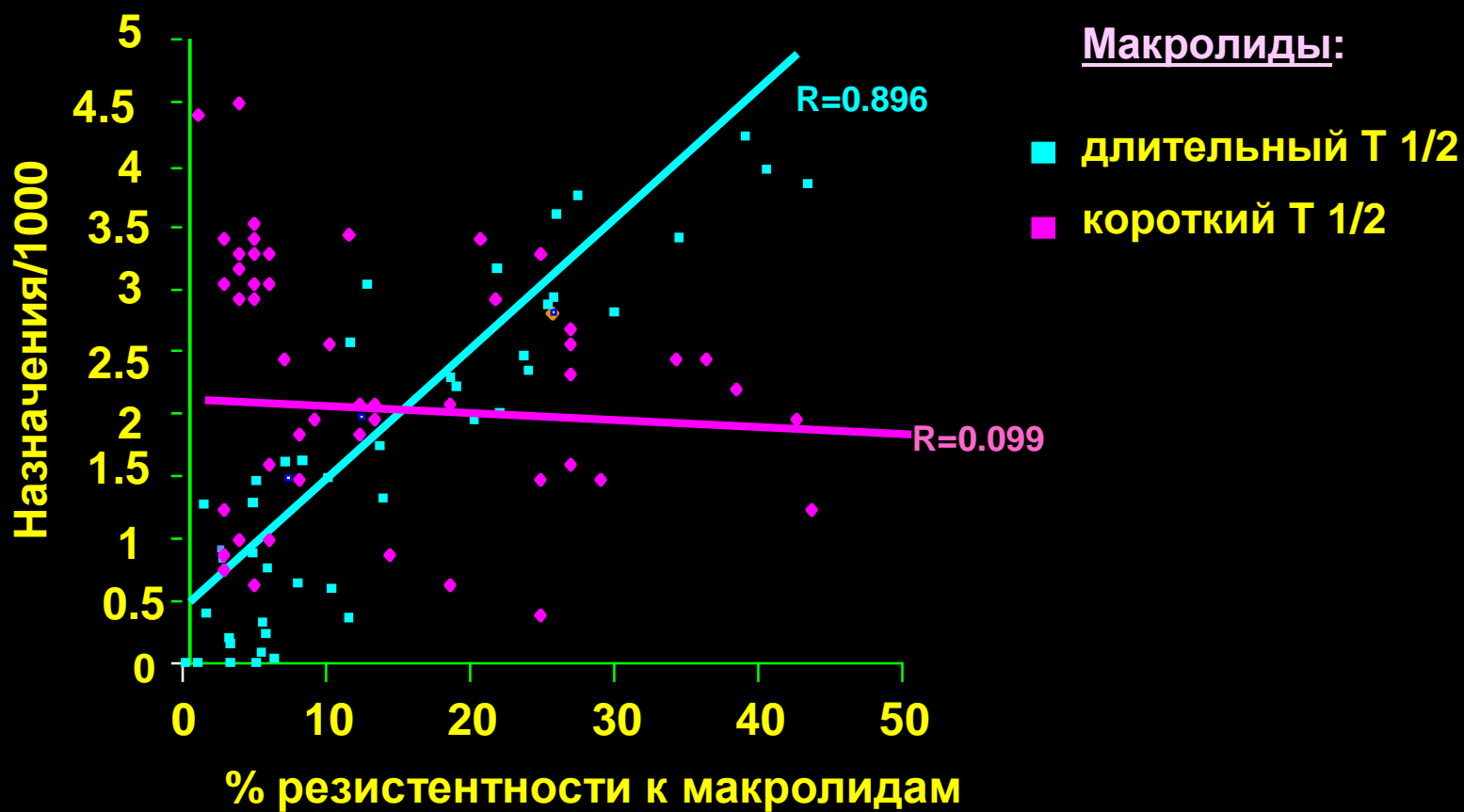
Ø MLS-фенотип

- Высокий уровень резистентности к эритромицину (МПК > 64 мг/л).
- Резистентность ко всем другим макролидам.
- Эффективность сомнительная.

Ø M-фенотип

- Умеренный уровень резистентности к эритромицину (МПК = 1-32 мг/л).
 - Резистентность к 14-членным макролидам и азитромицину.
 - Сохраняются чувствительность к 16-членным макролидам.
- ü Клиническое значение не ясно.

Новые макролиды могут вызывать селекцию штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к макролидам



Природная активность макролидов: ВЫВОДЫ

Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes

∅ Активность высокая

- Различия между препаратами минимальны и клинически не значимы

Chlamydia, Mycoplasma

∅ Активность высокая

- Различия между препаратами минимальны и клинически не значимы
 - Резистентность не документирована

Haemophilus influenzae

∅ Активность умеренная или низкая

- Вероятность достижения эффекта незначительна даже у самых активных препаратов

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики макролидов

Предиктор эффективности:

$\dot{t} > \text{МПК}_{90}$

∅ Время, в течение которого концентрации антибиотика в крови превышают значения МПК_{90} для возбудителя

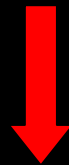
Условие достижения гибели бактерий:

$\dot{t} > 50\%$ интервала дозирования

∅ Концентрации антибиотика должны превышать значения МПК_{90} по крайней мере в течение половины интервала между приемами/введениями

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики макролидов

- ∅ Концентрации (К) в тканях \geq К в крови
- ∅ Внутриклеточные К \gg внеклеточные К
- ∅ Длительный постантибиотический эффект
- ∅ Иммуномодулирующие свойства



- ∅ Уровень активности *in vitro* (МПК) не всегда коррелирует с клиническим эффектом

Показатели фармакокинетики макролидов

Препарат	Зависимость от приема пищи	Биодоступность %	Связывание с белками, %	Концентрация по отношению к плазме матери	
				в плаценту	к плоду
Азитромицин (Сумамед)	Сусп. Нет	37	37-50	одинакова	одинакова
	Капс. в 2 раза замедляется				
Кларитромицин (Клацид)	Нет	52-55	42-70	-	-
Эритромицин основание (Эритромицин)	Есть	Низкая	40-90	До 10%	2%
Джосамицин (Вильпрафен)	Усиливает всасывание	Высокая	15	-	-
Рокситромицин (Рулид)	Нет	70	96	-	-
Спирамицин (Ровамицин)	Нет	10-60	30	Высокие	Высокие
Мидекамицина ацетат (Макропен)	До еды	Средняя	47	-	-

Показатели фармакокинетики макролидов

Препарат	Прони- кнове- ние ГЭБ	Пред- статель- ная железа	Метаболизм		Выведение			Частота НПР, %
			Печень, %	Метаболит	ЖКТ, %	Почки		
						Неизме- ненном, %	Метаболи- ты, %	
Азитромицин (Сумаamed)	плохо	9,5	До 20	Неактив- ны	90	6	-	9
Кларитромицин (Клацид)	плохо	хорошо	78	активен	40	20	10-15	16-29
Эритромицин основание (Эритромицин)	плохо	1,1-1,5	Частично	неактивен	90	2-15	-	21-32
Джосамицин (Вильпрафен)	плохо	-	до 80	Неактив- ны	80	20	-	8-13
Рокситромицин (Рулид)	не про- никает	1	до 5	неактивны	90	10	-	3-4
Спирамицин (Ровамицин)	плохо	Высо- кие	нет	-	90	10	-	10
Мидекамицина ацетат (Макропен)	плохо	1	до 90	активны на 50%	90	10	-	10-12

Макролидные антибиотики

Нежелательные реакции

- Ø Наиболее типичными для макролидов являются реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде болей, тошноты и рвоты, которые чаще возникают при оральном приеме высоких доз препаратов, но могут наблюдаться и при внутривенном введении.
- Ø Развитие диспептических расстройств наиболее характерно для эритромицина и олеандомицина, что связано с их стимулирующим действием на моторику ЖКТ. Установлено, что данные препараты являются агонистами рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору моторики мотилину.
- Ø Другие 14-членные макролиды (рокситромицин, кларитромицин), азакиды (азитромицин) и 16-членные препараты (спирамицин, джосамицин) реже вызывают диспептические явления.

ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЭРИТРОМИЦИНОМ ПИЛОРОСТЕНОЗ У НОВОРОЖДЕННЫХ

- ∅ Эритромицин у детей первых недель жизни вызывает развитие пилоростеноза, требующего пилоротомии
- ∅ Частота пилоростеноза при применении эритромицина возрастает в 7 раз
- ∅ Рвота появляется через 24-48 час после начала приема эритромицина



Новорожденным следует назначать
16-членные макролиды, не обладающие
прокинетическим действием

БЕЗОПАСЕН ЛИ ЭРИТРОМИЦИН НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ?

Врожденные аномалии	ОШ*	95% ДИ
Всего	1,84	1,29-2,62
Дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки	1,69	1,06-2,69
Другие	3,57	1,7-6,12

* ОШ – отношение шансов, скорректированное по другим характеристикам (возраст при рождении, курение, количество абортос и др.)

Макролидные антибиотики

Нежелательные реакции

- ∅ Нежелательные реакции со стороны нижних отделов кишечника возникают редко, хотя описаны случаи развития диареи.
- ∅ При длительном применении эритромицина и тролеандомицина может развиваться холестатический гепатит, сопровождающийся желтухой, приступообразными болями в животе, эозинофилией и высоким уровнем печеночных трансаминаз в сыворотке крови.
- ∅ В редких случаях при назначении высоких доз эритромицина и кларитромицина, особенно больным с нарушениями функции почек, наблюдаются обратимые ототоксические реакции, проявляющиеся ухудшением слуха и звоном в ушах.

Макролидные антибиотики

Нежелательные реакции

- Ø При внутривенном введении макролидов могут отмечаться тромбофлебиты, факторами риска развития которых являются быстрое введение и высокая концентрация растворов.
- Ø Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам отмечается очень редко – до 0,5-1,0%. Наиболее часто аллергия на макролиды проявляется в виде кожных форм – крапивницы и макулопапулезных экзантем.

Клинически значимое лекарственное взаимодействие макролидов

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Антациды	Макролиды	Уменьшение биодоступности
Ловастатин	Эритромицин	Миопатия, рабдомиолиз
Варфарин	Эритромицин	Усиление гипопротромбинемии
	Кларитромицин	
Карбамазепин	Эритромицин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови в 2 - 4 раза, повышение его токсичности
	Кларитромицин	
	Джосамицин	
Циклоспорин	Эритромицин	Увеличение концентрации циклоспорина в крови, повышение его нефротоксичности
	Рокситромицин	
	Джосамицин	

Клинически значимое лекарственное взаимодействие макролидов

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Дигоксин	Эритромицин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска токсичности
Теофиллин	Эритромицин	Увеличение концентрации теофиллина в крови на 10 - 25%, усиление токсического действия на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт
	Рокситромицин	
	Кларитромицин	
Триазолам Мидазолам	Эритромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
	Рокситромицин	
Дизопирамид	Эритромицин	Увеличение концентрации дизопирамида в крови
Метилпреднизолон	Эритромицин	Увеличение AUC метилпреднизолона, возможно пролонгирование его эффекта
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Бромокриптин	Эритромицин	Увеличение AUC бромокриптина

Макролиды при внебольничной пневмонии

Ø Кларитромицин

- Эффективность обоснована с позиций ФК/ФД
- Высокие тканевые концентрации

Ø Эритромицин

- Эффективность обоснована с позиций ФК/ФД
- Низкая комплаентность режима дозирования

Ø Азитромицин

- Эффективность при пневмококковой пневмонии может быть недостаточной

Макролиды при внебольничной пневмонии

У амбулаторных пациентов

- ∅ Наряду с амоксициллином, макролиды остаются надежными средствами 1-го ряда
 - Кларитромицин предпочтительнее азитромицина с позиций ФД
- ∅ Лимитирующие факторы:
 - резистентные пневмококки
 - Пожилой возраст
 - ХОБЛ
 - Предшествующие антибиотики

Макролиды при внебольничной пневмонии

У госпитализированных пациентов

- Ø **Макролид + бета-лактамы – наиболее надежный режим терапии**
- Ø **Добавление макролида к бета-лактаму – независимый фактор улучшения прогноза при тяжелой пневмонии**

Клиническая эффективность макролидов при внебольничной пневмонии: данные ретроспективных систематических обзоров

∅ Летальность при тяжелой ВП ниже в случае комбинированной терапии (бета-лактамы + макролид), чем при монотерапии бета-лактамами.

Waterer G. Curr Opin Infect Dis 2005;18(2):157-63. Weiss K. Chest 2005;128(2):940-6

∅ Летальность при ВП у госпитализированных в ОРИТ пациентов была наименьшей при терапии макролид + бета-лактамы по сравнению с другими режимами (цефалоспорины II или III).

Rello J. Intensive Care Med 2002;28:1030-35

Макролиды при ХОБЛ и инфекциях ЛОР-органов

- ∅ В контролируемых, проспективных, двойных-слепых исследованиях показано, что макролиды уступают амоксициллин/клавуланату и респираторным фторхинолонам:
 - скорости исчезновения симптомов обострения.
 - в частоте эрадикации *Haemophilus influenzae*.
 - длительности безрецидивного периода при ХОБЛ.
- ∅ Макролиды не могут рассматриваться как средства 1-го ряда и должны быть ограничены.

Макролиды и урогенитальные инфекции

- ∅ Макролиды, наряду с доксициклином, являются наиболее надежными средствами против *Chlamydia trachomatis*:
 - Наиболее полная эрадикация.
 - Устойчивость не документирована.
- ∅ Средства выбора у беременных.
- ∅ Наиболее изучен азитромицин, в меньшей степени эритромицин и кларитромицин.
 - У других макролидов ожидается сходная эффективность.

Рекомендации по лечению ИППП

CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002

Уретрит, цервицит

- *Chlamydia trachomatis*.
- *Mycoplasma genitalium*.
- *Ureaplasma urealyticum*.

Средства выбора

- Азитромицин 1 г однократно или
- Доксициклин 100 мг 2 р/с – 7 дней или
- Джозамицин 500 мг 2 р/с 10 дней.

Альтернативные средства

- Эритромицин 500 мг 4 р/с – 7 дней или
- Офлоксацин 400 мг 2 р/с – 7 дней или
- Левофлоксацин 500 мг 1 р/с – 7 дней.

РЕЖИМЫ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННОГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

- ∅ Назначаются те же препараты (доксциклин, азитромицин, джозамицин), но длительность лечения составляет 14-21 день.
 - ∅ Предпочтительным является назначение следующих препаратов:
 - ü Азитромицин 1,0 г однократно 1 раз в неделю в течение 3-х недель (курсовая доза 3,0 г).
- или
- ü Джозамицин 500 мг 2 раза в сутки 14 дней (курсовая доза 14 г).

ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Препараты

Режим применения

Выбора:

- | | |
|----------------|----------------------------|
| Ø Эритромицин | 500 мг внутрь 4 р/д 7 дней |
| Ø Амоксициллин | 500 мг внутрь 3 р/д 7 дней |
| Ø Джозамицин | 750 мг внутрь 2 р/д 7 дней |

Альтернативные:

- | | |
|---------------|-----------------------------|
| Ø Эритромицин | 250 мг внутрь 4 р/д 14 дней |
| Ø Азитромицин | 1 г внутрь однократно |

ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Рекомендуемые схемы:

∅ **Эритромицин основание** – 500 мг внутрь каждые 6 часов в течение 7 дней.

или

∅ **Спирамицин** – 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 7 дней.

или

∅ **Джозамицин** – 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней.

Альтернативные схемы:

∅ **Эритромицин основание** – 250 мг внутрь каждые 6 часов в течение 14 дней.

или

∅ **Азитромицин** – 1,0 г внутрь однократно.

Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и заболеваний кожи. Под ред акад А.А. Кубановой, 2003

Макролиды и урогенитальные инфекции

Дополнительные показания

∅ ВЗОМТ (эндометрит, сальпингоофарит, тубоовариальный абсцесс)

- Цефалоспорин III + макролид +/- метронидазол
- Амоксициллин/клавуланат + макролид

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМАМИ

M.hominis или *U.urealyticum*:

- Ø Джозамицин по 500 мг 2-3 раза в сутки в течение 7-10 дней
- Ø Доксциклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7-10 дней

M.genitalium:

- Ø Азитромицин по 1 г (500 мг) в первый день, далее по 250 мг в сутки 3 дня подряд
- Ø Джозамицин по 500 мг 2-3 раза в сутки в течение 10 дней
- Ø Доксциклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней

Рекомендации по лечению ИППП CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002

Ø Острая неосложненная гонорея при
невозможности исключения *C.trachomatis*

• цефтриаксон + азитромицин

или

• фторхинолон + азитромицин

МАКРОЛИДЫ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
Азитромицин (Сумамед)	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Высокая активность в отношении: <i>S. trachomatis</i> и <i>U. urealyticum</i>, ∅ Однократный прием ∅ Хорошая переносимость ∅ Разрешен к применению у беременных 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Отсутствие активности в отношении <i>M. hominis</i> - сообщений о неэффективности однократного приема препарата
Джозамицин (Вильпрафен)	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Высокая активность в отношении всех потенциальных возбудителей: <i>S. trachomatis</i>, <i>U. urealyticum</i>, <i>M. hominis</i> и <i>M. genitalium</i> ∅ Хорошая переносимость ∅ Низкая вероятность лекарственных взаимодействия ∅ Разрешен к применению у беременных 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ 2-3-х кратный прием препарата
Кларитромицин (Клацид)	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Высокая активность в отношении: <i>S. trachomatis</i>, <i>M. genitalium</i>, <i>U. urealyticum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Отсутствие активности в отношении <i>M. hominis</i> ∅ 2-х кратный прием препарата ∅ Высокая частота лекарственных взаимодействия ∅ Частые НЛР со стороны ЖКТ ∅ Противопоказан при беременности
Рокситромицин (Рулид)	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Высокая активность в отношении: <i>S. trachomatis</i> и <i>M. genitalium</i> ∅ Хорошая переносимость ∅ Низкая вероятность лекарственных взаимодействия 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Отсутствие активности в отношении <i>M. hominis</i> ∅ 2-х кратный прием препарата ∅ Противопоказан при беременности

Заболевания, вызываемые *Helicobacter pylori*

- Ø Кларитромицин – наиболее активный из макролидов *in vitro* и наиболее изучен в ККИ (эрадикация *H.pylori* в комбинированной терапии $\geq 94\%$)
 - Эффективность в эрадикации *H.pylori* установлена также для азитромицина, рокситромицина, спирамицина (эрадикация 85-90%)
- Ø Кларитромицин входит во все рекомендованные двух-, трех- или четырехкомпонентные схемы лечения

Заболевания, вызываемые *Helicobacter pylori*

∅ Устойчивость *H.pylori* в странах Восточной Европы составляет:

- к кларитромицину 10% (1-15%)
- к метронидазолу 40% (7-60%)

∅ Снижение эффективности терапии в случае устойчивости *H.pylori*:

- к метронидазолу на 30%
- к кларитромицину на 50% и более

Boyanova L. e.a. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:388-96

Malfertheiner P. e.a. *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):53-7

Показания к применению макролидов

Заболевание	Препарат
Тонзиллофарингит	Любой из макролидов
Острый средний отит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Острый синусит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Обострение хронического бронхита	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Пневмония	Любой из макролидов
Коклюш	Эритромицин
Дифтерия	Эритромицин (с противодифтерийной сывороткой)
Инфекции кожи и мягких тканей	Любой из макролидов
Хламидийный конъюнктивит	Любой из макролидов
Острый хламидийный уретрит/цервицит	Любой из макролидов (азитромицин одной дозой)
Гонорея	Азитромицин
Криптоспоридиоз	Спирамицин

Показания к применению макролидов

Заболевание	Препарат
Эрадикация <i>H. pylori</i>	Кларитромицин (в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами)
Токсоплазмоз	Спирамицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин (при тяжелых формах в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином)
Инфекции, вызванные комплексом <i>M. avium</i>	Кларитромицин, азитромицин
Болезнь Лайма	Азитромицин, кларитромицин
Менингококковый менингит (профилактика)	Спирамицин
Периодонтит	Спирамицин
Ревматизм (профилактика)	Эритромицин
Профилактика эндокардита	Эритромицин

*Эритромицин слабо действует на *H. influenzae*. В США его рекомендуют сочетать с сульфаниламидами, но их назначение чревато развитием тяжелых нежелательных реакций.

** Эффективность азитромицина не подтверждена контролируемыми исследованиями.

**Фибриновые налеты при
распространенной форме
дифтерии зева.**



**Отек подкожной клетчатки при
токсической форме дифтерии
зева.**



Отек клетчатки шеи при токсической форме дифтерии зева.

Лечение:

**Ø Эритромицин (с
противодифтерийной
сывороткой)**



Дозы макролидов при наиболее распространенных инфекциях

Препарат	Взрослые	Дети
Эритромицин	Внутрь: 0,25 - 0,5 г 4 раза в день за 1 ч до еды	40 - 50 мг/кг в день в 4 приема (введения)
	Внутривенно: 0,5 - 1 г 4 раза в день	
Спирамицин (ровамицин)	Внутрь: 6 - 9 млн МЕ (2-3 г) в день в 2 приема	Внутрь: 1,5 млн МЕ на 10 кг массы в день в 2 приема
	Внутривенно: 4,5 - 9 млн МЕ в день в 2 введения	
Джосамицин (вильпрафен)	Внутрь: 0,8 - 2 г в день в 3 приема	30 - 50 мг/кг в день в 3 приема
Мидекамицин (макропен)*	Внутрь: 0,4 г 3 раза в день	

Дозы макролидов при наиболее распространенных инфекциях

Препарат	Взрослые	Дети
Мидекамицина ацетат (макропен суспензия)*		Внутрь: 50 мг/кг в день в 3 приема
Рокситромицин (рулид)	Внутрь: 0,15 г 2 раза в день	5 - 8 мг/кг в день в 2 приема
Кларитромицин (клацид)	Внутрь: 0,25 - 0,5 г 2 раза в день	7,5 мг/кг в день в 2 приема
Азитромицин (сумамед)	Внутрь: 0,5 г 1 раз в день в течение 3 дней; 1 г однократно (при остром урогенитальном хламидиозе)	10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней

Предупреждения

q **Беременность.**

Есть данные о нежелательном влиянии кларитромицина на плод. Категория С по критериям FDA – запрещено. Информация, доказывающая безопасность рокситромицина и мидекамицина для плода отсутствует, не следует применять во время беременности (категория FDA отсутствует). Эритромицин (категория В), джосамицин и спирамицин с осторожностью могут назначаться при беременности. Азитромицин применяется в случае крайней необходимости (категория FDA – В).

Предупреждения

Кормление грудью.

Большинство макролидов проникают в грудное молоко, по азитромицину данные отсутствуют (официальная информация производителя – с осторожностью).

Информация о безопасности для ребенка, находящегося на грудном вскармливании имеется только для эритромицина, можно применять с осторожностью. Применение других макролидов, женщинам, кормящим грудью следует избегать. В высоких концентрациях проникают в грудное молоко – кларитромицин, мидекамицин и спирамицин.

Предупреждения

- ¶ **Педиатрия.** Безопасность кларитромицина у детей до 6 месяцев не установлена. Период полувыведения рокситромицина у детей может увеличиваться до 20 часов.
- § Для новорожденных рекомендуется использовать эритромицин внутрь в дозах коррелирующих с массой тела и днями жизни.
- § С 1 месяца используют внутрь азитромицин, джосамицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин. Эритромицин можно применять как внутрь, так и парентерально.

Предупреждения

❑ **Гериятрия.** Каких-либо ограничений для использования макролидов у пожилых людей не существует, однако надо учитывать возможные возрастные нарушения функции печени, а также повышенный риск нарушений слуха при использовании эритромицина. Следует иметь ввиду, что при снижении клиренса креатинана < 30 мл/мин $T_{1/2}$ кларитромицина увеличивается до 20ч, а его активного метаболита до 40 ч, что может потребовать коррекцию режима дозирования.

Макролидные антибиотики

Эритромицин

- Ø Первый природный макролид. Один из самых безопасных антибиотиков, с точки зрения развития серьезных нежелательных реакций.

Олеандомицин

- Ø Устаревший препарат. По антимикробному спектру близок к эритромицину, но менее активен. Хуже переносится.

Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Эритромицин	Эритромицин Эригексал	Табл. 0,25; 0,5 г; Гран. д\ суспензии оральной 125мг\5 мл; 200мг\5 мл; 400мг\5 мл фл. 60 мл. Табл. 0,1; 0,2; 0,25; 0,5 г; Гран. д\ суспензии оральной 125мг\5 мл; 200мг\5 мл; 400мг\5 мл фл. 60 мл.	1. С первых дней жизни. 2. С первых дней жизни.	<u>До 7 суток жизни</u> – внутрь <u>20 мг\кг\сут</u> в 2 приема (через 12 часов). <u>Старше 7 суток</u> – внутрь <u>40 мг\кг\сут</u> в 3-4 приема (через 8-6 часов) за 1 час до еды. Продолжительность приема 7-10 дней. <i>Высокая частота побочных эффектов:</i> диспепсия, нарушение функции печени, судороги, нарушение сознания, головокружение, обратимое снижение слуха, желудочковая тахикардия.

Эритромицин

- Форма выпуска: таблетки 0,1; 0,2; 0,25; 0,5.
- Гранулы для суспензии 0,125/5мл; 0,2/5мл; 0,4/5мл.
- Свечи – 0,05 и 0,1 для детей.
- Суспензия для приема внутрь – 0,125/5мл; 0,25/5мл.
- Порошок для инъекций – 0,05; 0,1; 0,2 во флаконах.

Макролидные антибиотики

Рокситромицин (Рулид, Рокситромицин Лек)

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

Отличия от эритромицина:

- Ø более стабильная биодоступность (50%), практически не зависящая от пищи;
- Ø более высокие концентрации в крови и тканях;
- Ø более длительный $T_{1/2}$ - 10-12 ч;
- Ø лучшая переносимость (педиатрический);
- Ø менее вероятны лекарственные взаимодействия.

Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико- фармакологическ ой статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Рокситромицин	Рулид Роксигек сал	Таб. диспергируемые для детей 0,05 г; Табл.покр.оболоч- кой 0,05, 0,1; 0,15 г.	1. С 2 мес. 2. С 2 мес.	Внутри <u>5-8 мг\кг сут</u> в 2 приема (через 12 часов), за 15 мин до еды. Продолжительность приема не более 10 дн. Суспензию готовят непосредственно перед употреблением: мерную ложку наполняют водой и помещают в нее ½ или 1 диспергируемую табл.

Рокситромицин

Ø Режим дозирования

Ø Внутрь (за 1 час до еды)

Ø Взрослые: 0,3/сут в 1-2 приема.

Ø Дети старше 1 мес: 5-8 мг/кг/сут в 2 приема.

Ø Форма выпуска: таблетки 0,05; 0,1; 0,15; 0,3.

Макролидные антибиотики

Кларитромицин (Клацид, Фромилид)

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

Отличия от эритромицина:

- ∅ имеет активный метаболит - 14-гидрокси-кларитромицин, за счет которого повышена активность против *H.influenzae*;
- ∅ самый активный из всех макролидов в отношении *H. pylori*;
- ∅ действует на атипичные микобактерии (*M.avium* и др.), вызывающие оппортунистические инфекции при СПИДе;
- ∅ большая кислотоустойчивость и биодоступность (50-55%), не зависящая от еды;
- ∅ более высокие концентрации в тканях;
- ∅ более длительный T_{1/2} (3-7 ч);
- ∅ не назначается детям до 6 мес, беременным и кормящим грудью.

Кларитромицин

- Ø **Режим дозирования**
- Ø **Внутрь (независимо от приема пищи)**
- Ø **Взрослые: 0,25-0,5 каждые 12 часов; для профилактики эндокардита – 0,5 за 1 ч до процедуры.**
- Ø **Дети старше 6 мес: 15 мг/кг/сут в 2 приема; для профилактики эндокардита – 15 мг/кг за 1 ч до процедуры.**
- Ø **Парентерально (в/в)**
- Ø **Взрослые: 0,5 каждые 12 ч. Перед введением разовую дозу разводят как минимум в 250 мл раствора NaCl, вводят в течение 45-60 мин.**

Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико- фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Кларитромицин	Клацид	Порошок д/пригот. сусп. д/приема внутри 125 мг/5 мл; фл. 60 мл; Табл. покр. оболочкой 0,25 г; таб. ретард 0,5 г (Клацид СР);	1. Нет четких возрастных ограничений. 2. С 6 мес в виде суспензии. Табл. 0,25 г с 6 лет. Табл. 0,5 г с 12 лет.	Внутри <u>15 мг\кг сут</u> в 2 приема (через 12 часов) независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза – 500 мг. Продолжительност ь приема 7-10 дней.

Кларитромицин

- q **Форма выпуска:** таблетки - 0,25 и 0,5.
- § **Таблетки с замедленным высвобождением (Клацид СР) - 0,5.**
- § **Порошок для суспензии - 0,125/5мл.**
- § **Порошок для инъекций – 0,5 во флаконах.**



Макролидные антибиотики

Азитромицин (Сумамед)

Полусинтетический 15-членный макролид, входящий в подкласс азалидов.

Отличия от эритромицина:

- Ø более активен в отношении *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*;
- Ø более высокие концентрации в тканях (самые высокие среди макролидов);
- Ø имеет значительно более длительный T_{1/2} (до 55 ч), что дает возможность назначать препарат 1 раз в день, использовать короткие курсы (1-3-5 дней) при сохранении лечебного эффекта в течение 5-7 дней после отмены;
- Ø лучшая переносимость;
- Ø менее вероятны лекарственные взаимодействия.

Азитромицин

- Ø **Режим дозирования**
- Ø **Внутри (за 1 час до еды)**
- Ø **Взрослые: 0,5/сут в течение 3 дней или в 1-й день 0,5; 2-5 дни – по 0,25 в один прием; при остром хламидийном уретрите и цервиците – 1,0 однократно.**
- Ø **Дети старше 1 мес: 10 мг/кг/сут в течение 3 дней или в 1-й день – 10 мг/кг, 2-5 дни – по 5 мг/кг в один прием. При остром среднем отите – 30 мг/кг однократно или 10 мг/кг в течение 3 дней.**

Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико- фармакологическ ой статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Азитромицин	Сумаamed	Таб. 0,125; 0,5 г; Капс. 0,25 г; Порошок д\суспензии 100мг\5 мл фл. 20 мл; Порошок д\суспензии форте 200мг\5 мл фл. 20 и 30 мл.	1. Грудной возраст по назначению врача. 2. С 6 мес. Табл., капс. с 16 лет.	<u>Внутри.</u> 3 дневный курс: 10 мг\кг\сут в 1 прием за 1 час до еды. 5 дневный курс: 1 день – 10 мг\кг\сут в 1 прием; затем по 5 мг\кг\сут в 1 прием за 1 час до еды в течение 4 дней.

Азитромицин

- § **Форма выпуска:** - капсулы 0,25.
- § **Таблетки** – 0,125 и 0,5.
- § **Порошок для суспензий** – 0,2/5мл во флаконах по 15 и 30 мл; 0,1/5мл во флаконах по 20 мл.
- § **Сироп** – 100 мг/5мл и 200 мг/5мл.

Макролидные антибиотики

Спирамицин (Ровамицин)

Природный 16-членный макролид.

Отличия от эритромицина:

- Ø активен против некоторых пневмококков и БГСА, резистентных к 14 макролидам;
- Ø действует на токсоплазмы и криптоспоридии;
- Ø биодоступность (30-40%) не зависит от пищи;
- Ø более высокие концентрации в тканях;
- Ø клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены;
- Ø как и эритромицин, может применяться у беременных.

Спирамицин

- Ø **Режим дозирования**
- Ø **Внутри (независимо от приема пищи)**
- Ø **Взрослые: 6-9 млн. МЕ/сут в 2-3 приема.**
- Ø **Дети старше 1 мес: масса тела до 10 кг – 2-4 пакетика по 375 тыс. МЕ в сутки в 2 приема; 10-20 кг – 2-4 пакетика по 750 тыс. МЕ/сут в 2 приема; более 20 кг – 1,5 млн. МЕ/10кг/сут в 2 приема.**
- Ø **Парентерально (в/в)**
- Ø **Взрослые: 4,5-9 млн. МЕ/сут в 3 введения. Перед введением разовую дозу растворяют в 4 мл воды для инъекций, а затем добавляют 100 мл 5% раствора глюкозы; вводят в течение 1 часа.**

Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико- фармакологическ ой статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Спирамицин	Ровами- цин	Табл. покр.оболочкой 1,5 млн. МЕ; 3 млн. МЕ; Гран. д\ суспензии оральной детской 375 000 ЕД; 750 000 ЕД; 1,5 млн. ЕД в 1 пакете.	1. С первых месяцев жизни. 2. С первых месяцев жизни.	Внутрь <u>150.000</u> <u>ЕД\кг\сут</u> в 2 приема (через 12 часов) независимо от приема пищи. Продолжительность приема 7-10 дней. Гранулы развести в воде, молоке.

Спирамицин

- Форма выпуска: таблетки – 1,5 и 3 млн. МЕ.
- Гранулы для суспензии – 1,5 млн. МЕ; 375 и 750 тыс. МЕ в пакетике.
- Порошок лиофилизированный для инъекций – 1,5 млн. МЕ.

Макролидные антибиотики

Мидекамицин, Мидекамицина ацетат (Макропен)

Ø Мидекамицин - природный 16-членный макролид, мидекамицина ацетат - его полусинтетическое производное, имеющее несколько большую антимикробную активность *in vitro* и улучшенную фармакокинетику.

Отличия от эритромицина:

- Ø действуют на ряд стафилококков, пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- Ø лучше всасываются в ЖКТ (особенно мидекамицина ацетат);
- Ø создают более высокие тканевые концентрации (особенно мидекамицина ацетат);

Мидекамицин

Ø Режим дозирования

Ø Внутрь (за 1 час до еды)

Ø Взрослые и дети старше 12 лет: 0,4
каждые 8 часов.

Ø Форма выпуска: таблетки – 0,4.

Мидекамицина ацетат

Ø Режим дозирования

Ø Внутрь (за 1 час до еды)

Ø Дети до 12 лет: 30-50 мг/кг/сут в 2-3 приема.

Ø Форма выпуска: порошок для суспензии для приема внутрь – 0,175/5мл во флаконах по 115 мл.

Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Мидека-мицин	Макропен	Таб. 0,4 г № 16; Порошок д\суспензии 175мг\5 мл фл. 115 мл.	1. С первых дней жизни. 2. Грудной возраст.	Внутрь <u>30-50 мг\кг\сут</u> в 2-3 приема (через 12- 8 часов) до еды. Продолжительность приема 7-14 дней. <i>Суспензия:</i> <u>до 5 кг</u> – по 3,75 мл на прием 2 раза в день. <u>до 10 кг</u> – по 7,5 мл 2 раза в день. <u>5-10 кг</u> – по 7,5 мл 2 раза в день. <u>10-15 кг</u> – по 10 мл 2 раза в день. <u>15-20 кг</u> – по 15 мл 2 раза в день. <u>20-30 кг</u> – по 22,5 мл 2 раза в день.

Макролидные антибиотики

Джозамицин (вильпрафен)

Отличия от эритромицина:

- ∅ менее активен против большинства эритромициночувствительных микроорганизмов;**
- ∅ более кислотоустойчив, биодоступность не зависит от пищи;**
- ∅ реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, иногда может вызывать гипотензию.**

Джозамицин (вильпрафен)

- ∅ **Отличные результаты лечения**
 - Более высокая липофильность [®] высокие и стабильные концентрации в органах и тканях
 - Биодоступность не зависит от приема пищи
 - Действует на штаммы некоторых возбудителей, устойчивые к азитромицину и кларитромицину
- ∅ **Хороший профиль безопасности**
 - Меньшее влияние на систему цитохрома P-450 и метаболизм других лекарственных препаратов в печени
 - Отсутствие стимулирующего влияния на моторику кишечника
 - Меньшая частота нежелательных лекарственных реакций
- ∅ **Разрешено применение во время беременности и лактации**



Джозамицин

Ø Режим дозирования

Ø Внутрь (между приемами пищи).

Ø Взрослые: 0,5 каждые 8 ч. Суточная доза 1,02-2,0 (сироп, таблетки) 3 раза в сутки (первая доза должна быть не менее 1,0).

Ø Дети старше 1 мес до 14 лет: 30-50 мг/кг/сут в 3 приема (суспензия).

Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико- фармакологическ ой статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Джозамицин	Вильпрафен	Табл. покр. оболочкой 0,5 г; Суспензия оральн. 30мг\мл фл. 100мл; Суспензия оральн. форте 60мг\мл фл. 100 мл.	1. С первых дней жизни. 2. С 3 мес.	Внутри детям до 14 лет в виде суспензии <u>30-50 мг\кг\сут</u> в 3 приема (через 8 часов) до еды. Продолжительность приема 10-14 дней. Суспензия: до <u>1 г</u> – от 7,5 до 1,5 мл в сут в 3 приема.

Джозамицин

Форма выпуска:

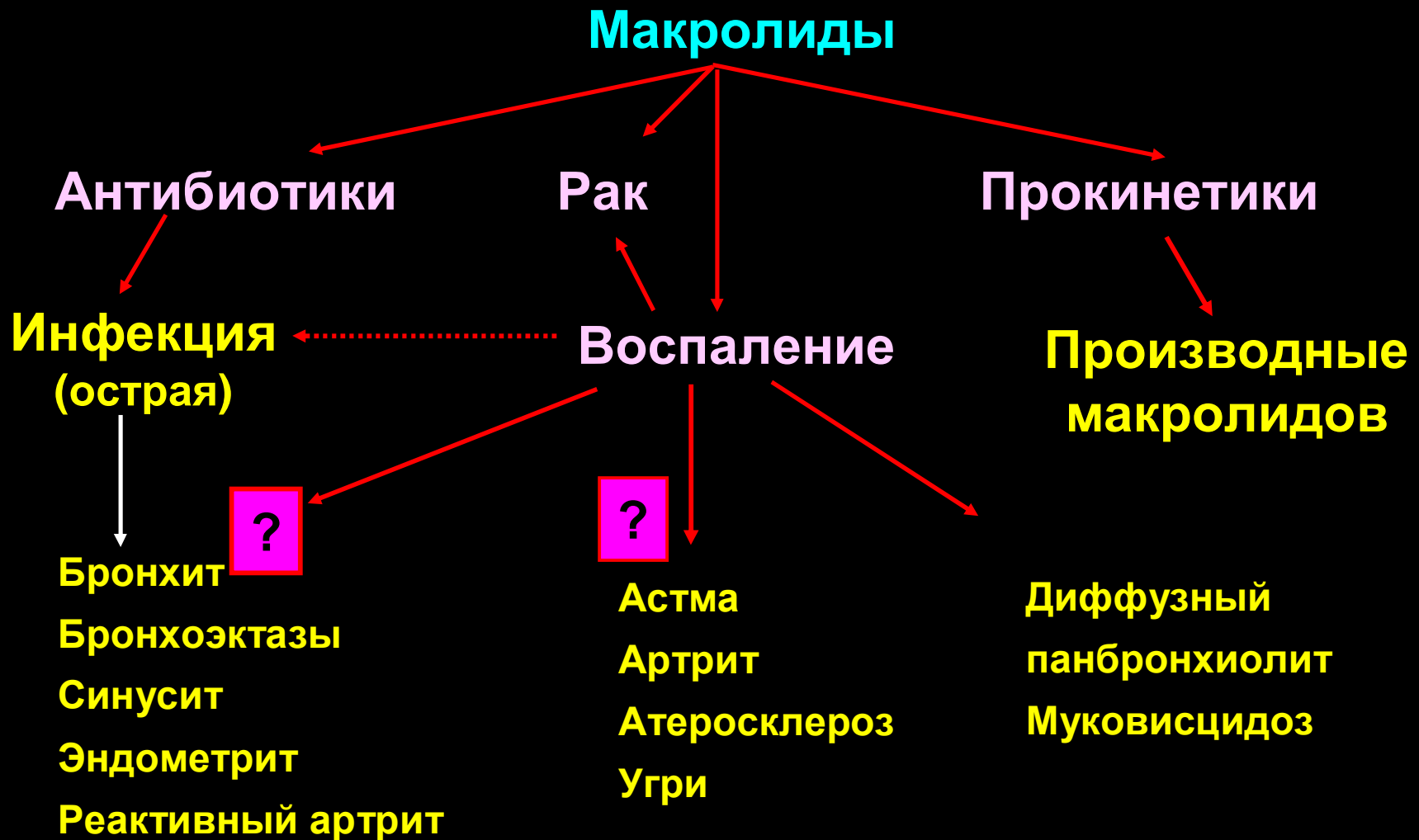
§ таблетки покрытые оболочкой – 0,5;

§ суспензия для приема внутрь
0,15/5мл во флаконах по 100 мл и
0,3/5мл (форте) во флаконах по 100
мл.

ЭЛЕМЕНТЫ ИММУНОМОДУЛИ- РУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ

- ∅ Модулирующее влияние на нейтрофилы (фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз)
- ∅ Торможение окислительного взрыва и образования NO
- ∅ Ингибирование образования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8, ФНО-α)
- ∅ Усиление продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, 4, 10)
- ∅ Торможение выработки факторов вирулентности *P.aeruginosa*, *P.mirabilis* и адгезии микроорганизмов к слизистым дыхательных путей

МАКРОЛИДЫ: НАСТОЯЩЕЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ



Заключение: макролидные антибиотики

Эритромицин

- ∅ Активность не уступает современным макролидам in vitro
- ∅ Проблемы биодоступности (лекформа!) и переносимости

Рокситромицин (рулид)

- ∅ Хорошая переносимость

Кларитромицин (клацид, фромилид)

- ∅ Самая высокая активность против Г(+) кокков и *H.pylori*
- ∅ Проблемы переносимости

Азитромицин (сумамед)

- ∅ Пролонгированная ФК
- ∅ Наибольшая активность in vitro против *Chlamydia trachomatis*

Спирамицин (ровамицин)

- ∅ Безопасность у беременных

Джозамицин (вильпрафен)

- ∅ Отсутствие ККИ при респираторных инфекциях

Заключение: макролидные антибиотики

Место макролидных АМП в амбулаторной практике:

- ∅ Не тяжелая внебольничная пневмония (особенно при подозрении на атипичную – микоплазменную, хламидийную).
- ∅ ВОМТ.
- ∅ Урогенитальный хламидиоз.
- ∅ Неосложненные инфекции КиМТ (угревая сыпь, рожа, фолликулит).
- ∅ Обострение ХОБЛ и синусит – уступают бета-лактамам и фторхинолонам.
 - ü Низкая активность против *H.influenzae*
- ∅ Острый тонзиллофарингит – не препараты выбора
 - ü Устойчивость *S.pyogenes* 10-15%

Макролидные антибиотики

- ∅ Ограничительная политика использования макролидов в амбулаторной практике оправдана.
- ∅ Применение макролидов при респираторных инфекциях целесообразно ограничить внебольничной пневмонией.
- ∅ Увеличение использования макролидов закономерно приводит к росту частоты резистентных пневмококков и стрептококков.
 - Возможен рост устойчивости *H.pylori*
- ∅ При урогенитальных инфекциях хламидийной этиологии значение макролидов не подвергается сомнению.

Заключение: макролидные антибиотики

- ∅ Узкий спектр действия**
- ∅ По уровню антимикробной активности существенных различий между отдельными препаратами нет.**
- ∅ С осторожностью применять у пациентов с удлинением интервала QT.**
- ∅ В сочетании с отдельными препаратами возможно угнетение функции печени, фатальные нарушения ритма сердца.**
- ∅ Место в формуляре**

**Спирамицин ↔ Азитромицин,
Кларитромицин, Мидекамицин.**

КЕТОЛИДЫ

КЕТОЛИДЫ

- Ø **КЕТОЛИДЫ** – новый подкласс полусинтетических 14-членных макролидных антибиотиков, в лактоном кольце которых присутствует кетонная группа.
- Ø Единственным кетолидом, применяемым у взрослых и детей с 12 лет является телитромицин.
- Ø Он используется как альтернативный препарат при аллергии на пенициллины и устойчивости микроорганизмов к макролидам.

Телитромицин

Механизм действия.

- ∅ Телитромицин связывается с 50S субъединицей рибосомальной РНК микробной клетки и ингибирует синтез белка на этапе трансляции.
- ∅ Различия в участках связывания с 50S субъединицей рибосомы у кетолидов и макролидов обуславливает отсутствие перекрестной резистентности микроорганизмов.

Телитромицин

Спектр активности:

- Ø **Streptococcus spp.** (включая полирезистентные штаммы).
- Ø **S. aureus** (за исключением MRSA).
- Ø **Bordetella pertussis**
- Ø **Haemophilus influenzae**
- Ø **M. catarrhalis**
- Ø **C.diphtheriae**

- Ø **Chlamydia spp.**
- Ø **Mycoplasma spp.**
- Ø **Ureaplasma spp.**

Телитромицин

- ∅ Всасывается в ЖКТ не полностью.
- ∅ Биодоступность 57%, не зависит от приема пищи.
- ∅ Связь с белками плазмы крови составляет 60-70%.
- ∅ Хорошо проникает в ткани, где создает высокие концентрации.
- ∅ Плохо проходит через ГЭБ, ГОБ.
- ∅ Проникает в грудное молоко.
- ∅ На 70% метаболизируется в печени.
- ∅ Выводится преимущественно через ЖКТ.
- ∅ $T_{1/2}$ - 10ч.

Телитромицин

Показания к применению:

- ∅ Как альтернативный препарат (при аллергии к пеницилинам и устойчивости к макролидам).
- ∅ Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- ∅ Назначается в дозе 0,8г.х1раз в сутки.

Телитромицин

Нежелательные реакции

- Ø **ЖКТ:** боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Ø **Печень:** транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, которые могут проявляться желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью, болью в животе, тошнотой, рвотой; гепатит (описаны смертельные исходы).
- Ø **ЦНС:** головная боль, головокружение, парестезии, нарушение зрения, слуха.
- Ø **Сердце:** удлинение интервала QT на электрокардиограмме (редко).
- Ø **Аллергические реакции** (сыпь, крапивница и др.) отмечаются очень редко.

Телитромицин

Противопоказания

- ∅ Аллергическая реакция на макролиды.
- ∅ Удлинением интервала Q-T.
- ∅ Беременность.
- ∅ Кормление грудью.
- ∅ Возраст до 12 лет.

Телитромицин

- ∅ Большинство лекарственных взаимодействий основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени.
- ∅ Препарат ингибирует метаболизм и повышает концентрацию в крови не прямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина, что повышает риск развития НПР, свойственных этим препаратам, и может потребовать коррекции режима их дозирования.
- ∅ Биодоступность дигоксина на фоне приема телитромицина может возрастать в связи с уменьшением инактивации дигоксина кишечной микрофлорой.