

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

ΜΑΣΚΟ

- Μακρολίδες
- Αζαλίδες
- Στρεπτογραμίνες
- Κετολίδες
- Οξαζολιδινόνες

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ

Macrolides

12-membered ring
methymycin

16-membered ring
spiramycin

14-membered ring

Erythromycin A

Semi-synthetic
15-membered ring
azithromycin

Semi-synthetic
14-membered ring
clarithromycin
roxithromycin

Ketolides

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

- ◆ Ερυθρομυκίνη
- ◆ Σπιραμυκίνη
- ◆ Κλαριθρομυκίνη
- ◆ Διριθρομυκίνη
- ◆ Ροξιθρομυκίνη

ΑΖΑΛΙΔΕΣ

ΚΕΤΟΛΙΔΕΣ

Αζιθρομυκίνη

(Zithromax)

Τελιθρομυκίνη

(Ketek)

ΜΑΣΚΟ

Τρόπος Δράσης

αναστολή της πρωτεϊνοσυνθέσης του
μικροβιακού κυττάρου

Σύνδεση με την 23S rRNA της 50S υπομονάδος
του ριβοσώματος  αναστολή της
πρωτεϊνοσυνθέσης.

Μακρολίδες - Αζαλίδες - Κετολίδες

Αντιμικροβιακό Φάσμα

Gram (+) βακτήρια

Στρεπτόκοκκοι: *S. pneumoniae*

S. pyogenes

S. viridans και άλλοι στρεπτόκοκκοι

- Στελέχη *S. pneumoniae* με ενδιάμεση ή πλήρη αντοχή στην πενικιλίνη είναι συχνά ανθεκτικά στις μακρολίδες - αζαλίδες.
- Οι κετολίδες είναι ανεξάρτητες από την αντοχή του *S. pneumoniae* στην πενικιλίνη, αλλά και τις μακρολίδες.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΣΤΙΣ ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

- Ηλικία < 5 ή >65 έτη
- Θεραπεία με μακρολίδη πριν από 1-3 μήνες
- Αντοχή στη πενικιλίνη
- Ιστορικό υποτροπιάζουσας μέσης ωτίτιδας
- Ώτική ή παραρρίνια λοίμωξη
- Συγχρωτισμός με παιδί – παιδικός σταθμός
- Πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο
- Διαμονή σε περιοχή υψηλής ενδημικότητας
- Ορισμένοι ορότυποι (6A, 6B, 14, 13F, 19F)

Lynch JP, Clin Infect Dis. 2002;34(Suppl 1):S27-46

Μακρολίδες - Αζαλίδες - Κετολίδες

Αντιμικροβιακό Φάσμα

Μακρολίδες - Αζαλίδες:

- πτωχή δράση έναντι εντεροκόκκων.

Κετολίδες:

- δραστικές έναντι του *Enterococcus faecalis*,
- πτωχή δράση έναντι του *Enterococcus faecium*.

Μακρολίδες - Αζαλίδες - Κετολίδες

Μη διασταυρούμενη αντοχή
της τελιθρομυκίνης με τις
μακρολίδες - αζαλίδες έναντι
του *S. pneumoniae* και
Streptococcus sp.

Μακρολίδες - Αζαλίδες - Κετολίδες

Αντιμικροβιακό Φάσμα

- **MRSA:** ανθεκτικοί και στις 3 ομάδες
- **MSSA:** δυνατόν να είναι ευαίσθητοι,
(υπερέχει η τελιθρομυκίνη των μακρολιδών)
- *Listeria monocytogenes*
- *Corynebacterium diphtheria*
- άλλα *Corynebacterium sp*

Μακρολίδες - Αζαλίδες - Κετολίδες

Αντιμικροβιακό Φάσμα

Gram (-) βακτήρια (*H. influenzae*)

Κετολίδες - Αζιθρομυκίνη > Κλαριθρομυκίνης > των λοιπών μακρολιδών

Η κλαριθρομυκίνη *in vivo* είναι περισσότερο δραστική έναντι του *H. influenzae* λόγω της παραγωγής του 14-υδροξυμεταβολίτου δραστικού στον *H. influenzae*.

Οι άλλες μακρολίδες σε μεγάλο ποσοστό εμφανίζουν αντοχή και δεν είναι δραστικές έναντι του *H. influenzae*.

Αντιμικροβιακό Φάσμα

- ◆ *Neisseria meningitidis* και *gonorrhoeae*
- ◆ *Moraxella catarrhalis*
- ◆ *Bortetella pertusis*
- ◆ Σπειροχαΐτες: *T. pallidum*, *B. burgdorferi*

Αντιμικροβιακό Φάσμα

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella pneumophila* και άλλα στελέχη
- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Campylobacter sp*
- Άτυπα Μυκοβακτηρίδια:
M. chelonae, M. arium complex

Εκτός Φάσματος

- Gram (-) αερόβια βακτήρια όπως εντεροβακτηριακά, *Pseudomonas aeruginosa* κ.α.
- Πτωχή δράση έναντι των αναεροβίων

Αντιμικροβιακό Φάσμα

- *Toxoplasma gondii*
(σπαραμυκίνη, κλαριθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη)
- *Pl. falciparum* (αζιθρομυκίνη)
- *M. leprae* (κλαριθρομυκίνη)

ΜΑΣΚΟ

Μηχανισμοί Αντοχής

- ✓ Αλλαγή στη θέση στόχος
- ✓ Αλλαγή στην μεταφορά του αντιβιοτικού εντός του μικροβιακού κυττάρου
- ✓ Τροποποίηση του μορίου του αντιβιοτικού

ΜΑΣΚΟ

Μηχανισμοί Αντοχής

- Αλλαγή στη θέση στόχο του μικροβίου.
- Παραγωγή της N-μεθυτρανσφεράσης και μεθυλίωση του 23S rRNA. Η παραγωγή του ενζύμου κωδικοποιείται από το γόνο **erm** (erythromycin ribosome methylation).
- Διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ μακρολιδών, Λινκοζαμιδών και Στρεπτογραμινών (**MLS**), όταν η αντοχή οφείλεται στην ύπαρξη του γονιδίου erm.

ΜΑΣΚΟ

Μηχανισμοί Αντοχής

Μηχανισμός efflux.

- ✓ Κωδικοποιείται από ποικίλα γονίδια (mefA, mreA κ.α).
- ✓ Διασταυρουμένη αντοχή, μεταξύ 14μελών μακρολιδών, όχι υποχρεωτικά με άλλες ομάδες δηλαδή τις Λινκοζαμίδες και Στρεπτογραμίνες.

ΜΑΣΚΟ

Μηχανισμοί Αντοχής

Τροποποίηση του μορίου του αντιβιοτικού

- ▶ Υδρόλυση του λακτονικού δακτυλίου.
- ▶ Φωσφορυλίωση ή γλυκοζυλίωση στη 2' θέση.
- ▶ Εστεροποίηση λόγω παραγωγής εστερασών, η οποία συνοδεύει υψηλή αντοχή στην ερυθρομυκίνη.

Μακρολίδες - Αζαλίδες - Κετολίδες

Απορρόφηση

- ◆ Ποικίλλει από 30 - 55%.
- ◆ Υπερέχει η ροξιθρομυκίνη (απορρόφηση 70 - 80%).
- ◆ Η τελιθρομυκίνη απορροφάται σε ποσοστό 60%.
- ◆ Η τροφή επηρεάζει το εναιώρημα της αζιθρομυκίνης και την stearate ερυθρομυκίνη.
- ◆ Δεν επηρεάζει τις κάψουλες αζιθρομυκίνης

Επίπεδα στο Αίμα

- ✓ Τα υψηλότερα επιτυγχάνονται με την **ροξιθρομυκίνη**
(5 - 7 $\mu\text{g/ml}$ μετά δόση 150 mg),
- ✓ Ακολουθεί η **κλαριθρομυκίνη**
(2,1 - 2,4 $\mu\text{g/ml}$ μετά δόση 500 mg) και η
- ✓ **Τελιθρομυκίνη** (2 $\mu\text{g/ml}$, μετά χορήγηση 800 mg).
- ✓ **Η αζιθρομυκίνη** υπολείπεται έναντι των ανωτέρω

Φαρμακοκινητική

- Η συγκέντρωση στα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρρηνα τις καθιστά δραστικές στις ενδοκυττάρειες λοιμώξεις.
- Διαθέτουν καλή συγκέντρωση στους ιστούς (πνεύμονα – αμυγδαλές – προστάτης) και τα υγρά του σώματος (ασκιτικό, πλευριτικό).
- Δεν διέρχονται τις μήνιγγες όταν δεν φλεγμαίνουν.

Απέκκριση - Μεταβολισμός

- ✓ Μεταβολισμός στο ήπαρ.
- ✓ Μικρό ποσοστό απεκκρίνεται από τους νεφρούς (περισσότερο η κλαριθρομυκίνη).
- ✓ Ένα ποσοστό απεκκρίνεται από τη χολή.

Επί ηπατικής ανεπαρκείας δεν μειώνεται η δόση πλην της **ροξιθρομυκίνης**.

Επί νεφρικής ανεπαρκείας απαιτείται προσαρμογή δόσεως μόνο για την **κλαριθρομυκίνη**.

Μακρολίδες - Αζιθρομυκίνη

Ενδείξεις Χορηγήςης

- Πνευμονία της κοινότητας (ΠΟΤΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ)
- Παροξύνσεις χρόνιας βρογχίτιδος.
- Στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα.

Προσοχή αντοχή του β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου στις μακρολίδες - αζιθρομυκίνη περίπου 40%. Η αντοχή δεν είναι διασταυρούμενη με την τελιθρομυκίνη.

Μακρολίδες - Αζιθρομυκίνη

Ενδείξεις Χορηγήςης

- Άλλες στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις (π.χ ερυσίπελας)
- Λοιμώξεις ουρογεννητικού
(μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, κολπίτις, τραχηλίτις, προστατίτις)
- Εντεροκολίτιδα από *Campylobacter jejuni*.
- Θεραπεία ελικοβακτηριδίου του πυλωρού
(κλαριθρομυκίνη)

Μακρολίδες - Αζιθρομυκίνη

Ενδείξεις Χορηγήςης

- **Τοξοπλάσμωση στην κύηση** (σπιραμυκίνη) και σε ασθενείς με **AIDS** (αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη) μαζί με πυριμεθαμίνη (εναλλακτική της κλασσικής αγωγής).
- **Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια**
(κλαριθρομυκίνη)
- **Λέπρα** (αζιθρομυκίνη)

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- ✓ Γαστρεντερικές διαταραχές (κυρίως η ερυθρομυκίνη)
- ✓ Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (αναστρέψιμη),
- ✓ Κίνδυνος χολοστατικού ικτέρου κυρίως με ερυθρομυκίνη (~ 3.6 περιπτώσεις ανά 100.000 χρηστών)
- ✓ Διαταραχές της ακοής (σπανίως).
- ✓ Η τελιθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει παροδικό θάμβος οράσεως.
- ✓ Θρομβοφλεβίτιδα με την I.V χρήση ερυθρομυκίνης.

Αλληλεπιδράσεις

Αφορούν κυρίως φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450.

Είναι δυνατόν να ανεβάσουν τα επίπεδα των:

- **θεοφυλλίνης,**
- **δακτυλίτιδας,**
- **αντιισταμινικών (τερφεναδίνη),**
- **καρβαμαζεπίνης**
- **βαρβαρίνης**

Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων μακρολιδών κατά σειρά κινδύνου:

1. Ερυθρομυκίνη
2. Κλαριθρομυκίνη
3. Καθόλου η ροξιθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη

Για την τελιθρομυκίνη δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις, απαιτείται όμως μεγαλύτερη εμπειρία.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

	ROXI	CLARITHRO	AZITHRO	ΜΙΟΚΑ
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	?
ASTEMIZOLE TERFENAFINE	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	?
CARBAMAZEPINE	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
CISAPRIDE	??	ΝΑΙ	?	?
CLOZAPINE	??	ΝΑΙ (?)	?	?
CYCLOSPORIN	?	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

	ROXI	CLARITHRO	AZITHRO	ΜΙΟΚΑ
DIGOXIN	ΥΠΟΠΤΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΥΠΟΠΤΗ
LOVASTATIN	?	ΥΠΟΠΤΗ	?	?
ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ	?	ΝΑΙ	?	?
ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
MIDAZOLAM	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	?
FELODIPINE	?	ΥΠΟΠΤΗ	?	?

Δόση - Τρόπος Χορήγησης

- ♦ Ερυθρομυκίνη per os: Δεν χρησιμοποιείται πλέον
- ♦ I.V χορήγηση, 1 ώρα έγχυση.
- ♦ Ροξιθρομυκίνη: 150 mg x 2 ή 300 mg x 1 per os
- ♦ Κλαριθρομυκίνη: 500 mg x 2 per os ή 1gr x 1, ή IV

Δόση - Τρόπος Χορήγησης

- ♦ Αζιθρομυκίνη: 500 mg x 1 για 3 ημέρες
- ♦ Σπιραμυκίνη: 1 g x 3 per os
- ♦ Τελιθρομυκίνη: per os 800 mg x 1
- ♦ Ερυθρομυκίνη I.V χορήγηση, 1 ώρα έγχυση.

Η ταχεία έγχυση ερυθρομυκίνης συνδέεται με διαταραχή του καρδιακού ρυθμού (κοιλιακή αρρυθμία), κοιλιακό πόνο, έμετο και παγκρεατίτιδα.

Μη Αντιμικροβιακή Δράση Μακρολιδών

- ✓ Κινητοποίηση του εντέρου (δράση μοτιλινών)
- ✓ Βελτίωση της διαχύτου πανβρογχιολίτιδος και άλλων νόσων του πνεύμονος όπου υπάρχει λοίμωξη με *Pseudomonas aeruginosa*, όπως και στην ινοκυστική νόσος πνεύμονος.

Μη Αντιμικροβιακή Δράση Μακρολιδών

- ✓ **Αντιφλεγμονώδης δράση επί χρόνιας φλεγμονής**
- ✓ **Μείωση του TNF**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

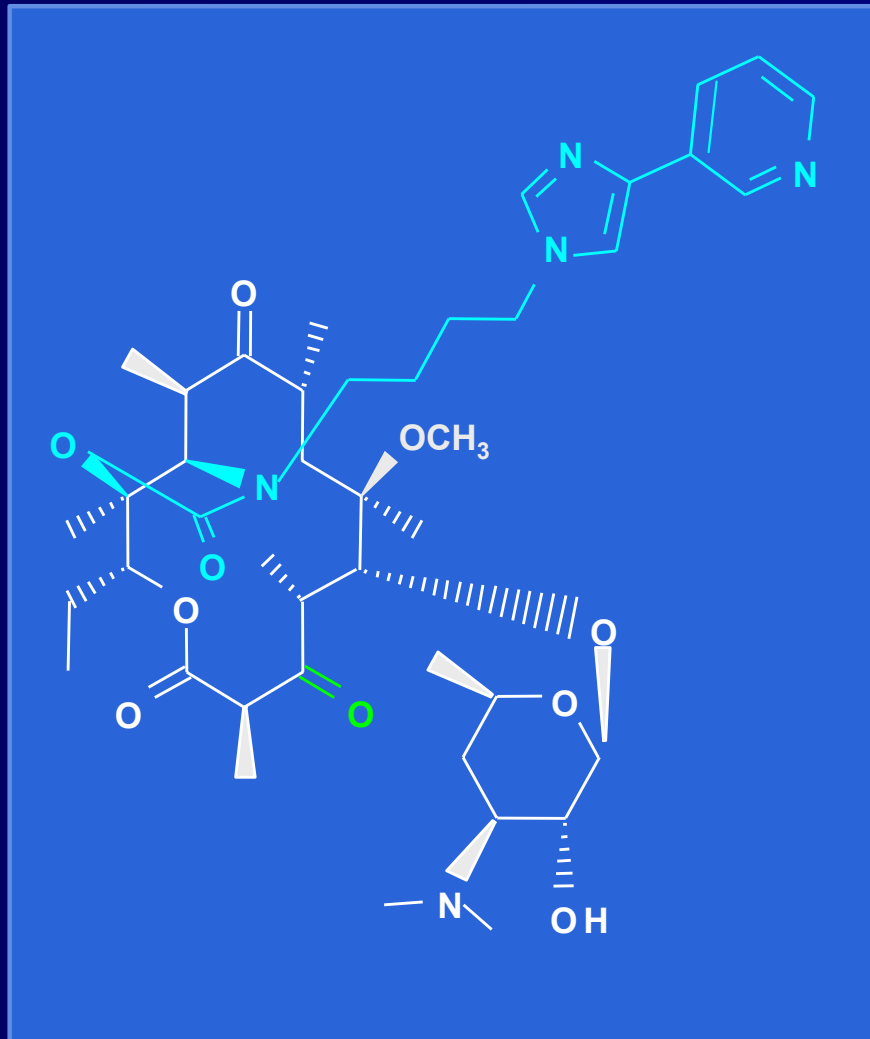
Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες οι νεώτερες μακρολίδες ενδείκνυνται ως:

- Φάρμακα πρώτης επιλογής (μόνες ή σε συνδυασμό με β-λακτάμες) σε λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού.
- Φάρμακα δεύτερης επιλογής στις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.

ΚΕΤΟΛΙΔΕΣ

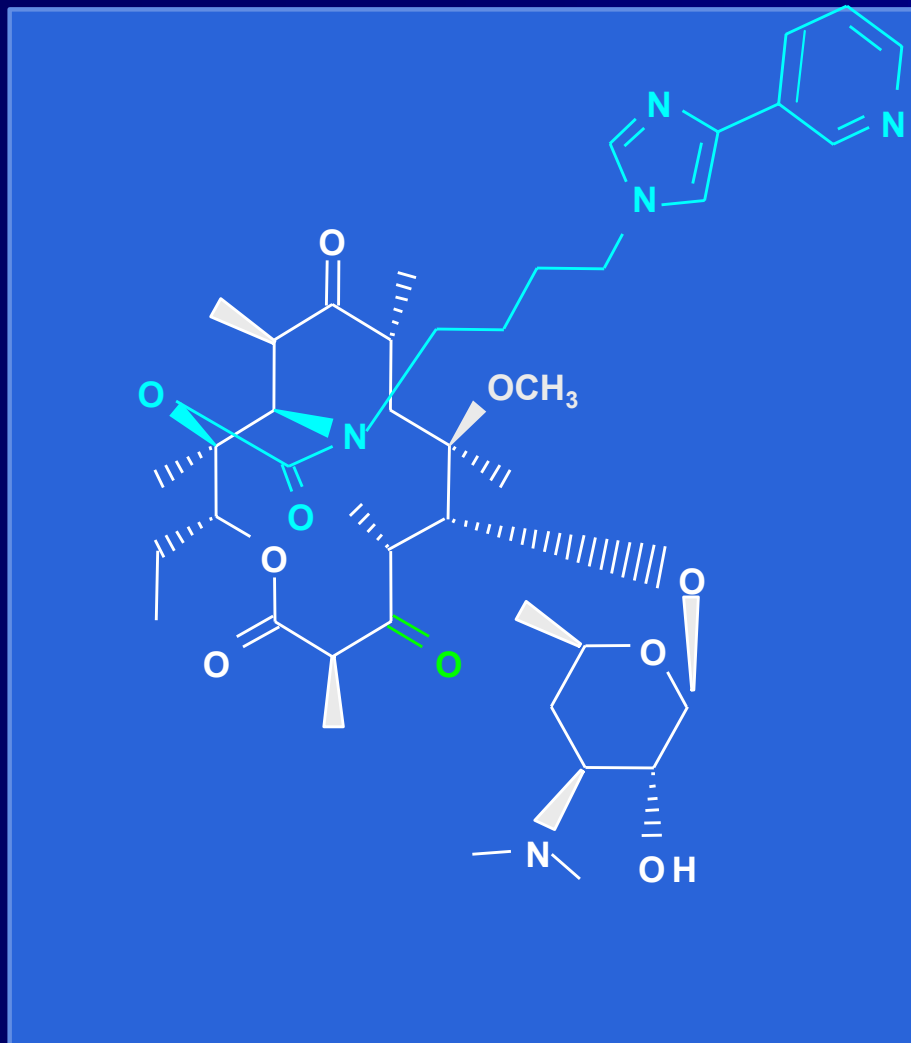
ΚΕΤΕΚ

Προφίλ φαρμάκου



- Πρώτο κετολιδικό αντιμικροβιακό
- Ειδικός σχεδιασμός για RTIs
- Δράση έναντι κοινών και ατύπων αναπνευστικών παθογόνων
- Δεν αναπτύσσει MLS_B αντοχή
- Δράση έναντι των στελεχών ανθεκτικών στις β -λακτάμες και στην ερυθρομυκίνη
- Εξαιρετική ιστική διαπερατότητα
- Μια ημερήσια δόση
- Υψηλή δραστηριότητα έναντι των περισσότερων παθογόνων στις RTIs
- Καλή ανοχή

ΔΙΠΛΟΣ ΣΤΟΧΟΣ



C11,12 side chain

- Σύνδεση και σε δεύτερο σημείο του ριβοσώματος
- 10 φορές ισχυρότερη σύνδεση από αυτή των μακρολιδών
- Ξεπερνά την MLS_B αντοχή

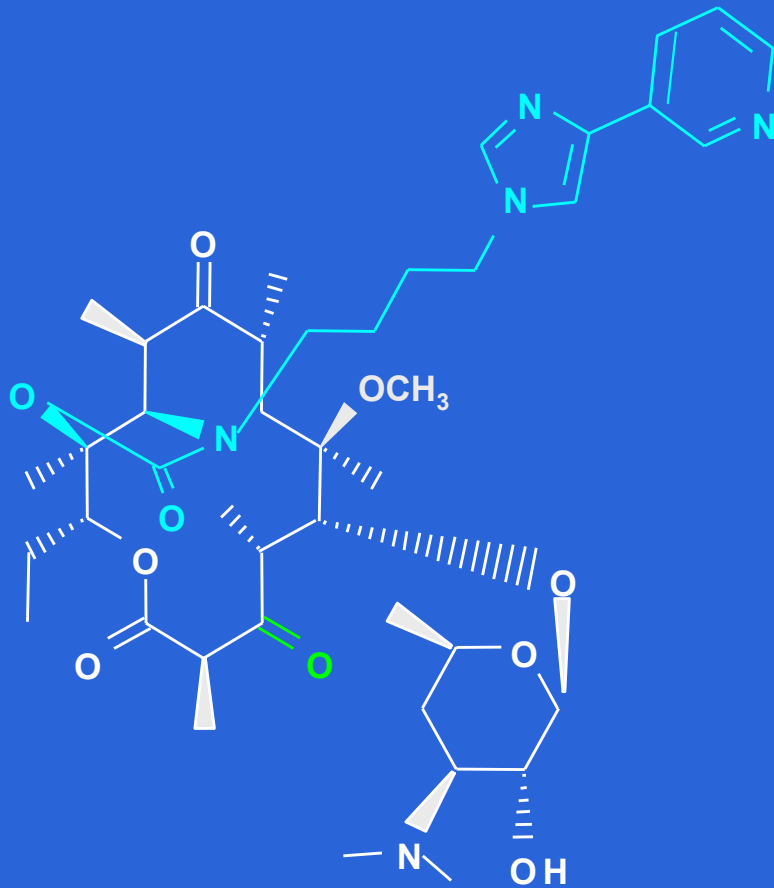
ΜΑΣΚΟ

Ιδιαιτερότητες μηχανισμού δράσης κετολιδών

- ✓ Οι κετολίδες δεσμεύουν δυο περιοχές του 23S rRNA την II και IV (domain II και V).
- ✓ Οι κετολίδες έχουν 10 - 100 φορές υψηλότερη συγγένεια με το μη μεθυλιωμένο ριβόσωμα απ' ότι η ερυθρομυκίνη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ: η μη διασταυρουμένη αντοχή μεταξύ μακρολιδών και κετολιδών

Δράση έναντι ανθεκτικών *S. pneumoniae* και *H. influenzae*



Δραστικό έναντι:

S. pneumoniae resistant to

- b-lactams
- Macrolides (MLS_B and efflux)
- Tetracycline
- Quinolones
- Cotrimoxazole

H. influenzae resistant to

- b-lactams

TELITHROMYCIN

ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Σε ασθενείς με μυασθένια
- Σε ταυτόχρονη λήψη στατινών