

Αντιμικροβιακή
Χημειοθεραπεία στην
Πρωτοβάθμια Περίθαλψη

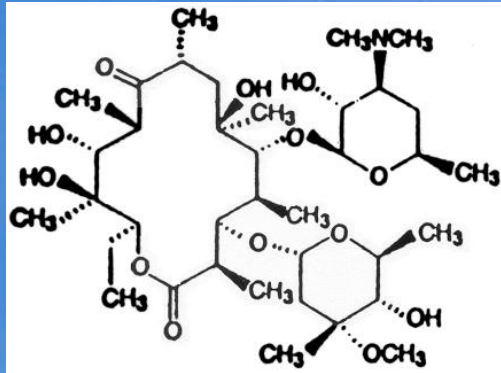
Μακρολίδες

Μαρία Σουλή

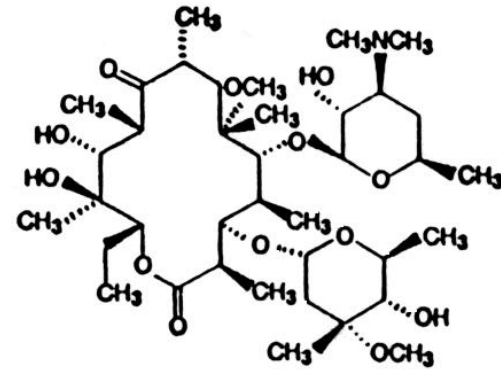
Επ.Καθηγήτρια

Δ' Παθολογική Πανεπιστημιακή Κλινική

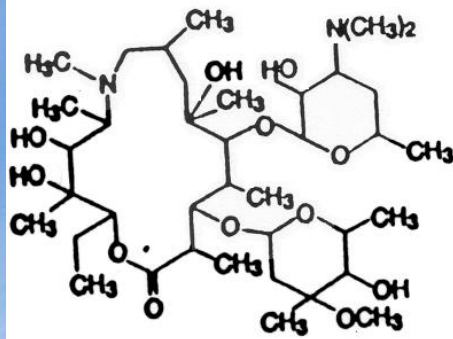
ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»



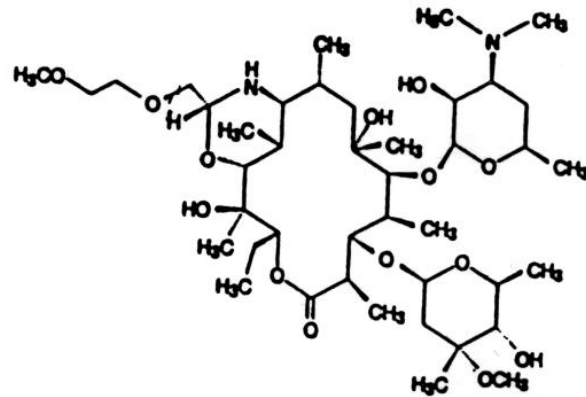
Erythromycin



Clarithromycin



Azithromycin



Dirithromycin

- **14-μελής λακτονικός δακτύλιος**

**Ερυθρομυκίνη, Ροξιθρομυκίνη,
Κλαριθρομυκίνη, Διριθρομυκίνη**

Κετολίδες (Τελιθρομυκίνη)

- **15-μελής λακτονικός δακτύλιος**

Αζαλίδες (Αζιθρομυκίνη)

- **16-μελής λακτονικός δακτύλιος**

Σπιαμυκίνη, Μυοκαμικίνη

Ερυθρομυκίνη = Erythrocin, Erythromycin



Προϊόν του *Saccharopolyspora erythraea*

Κλαριθρομυκίνη = Klaricid, Claripen, Zeclaren

Ροξιθρομυκίνη = Rulid, Azuril

Μιοκαμυκίνη = Miocamen, Miocacin

Διριθρομυκίνη = Dynabac

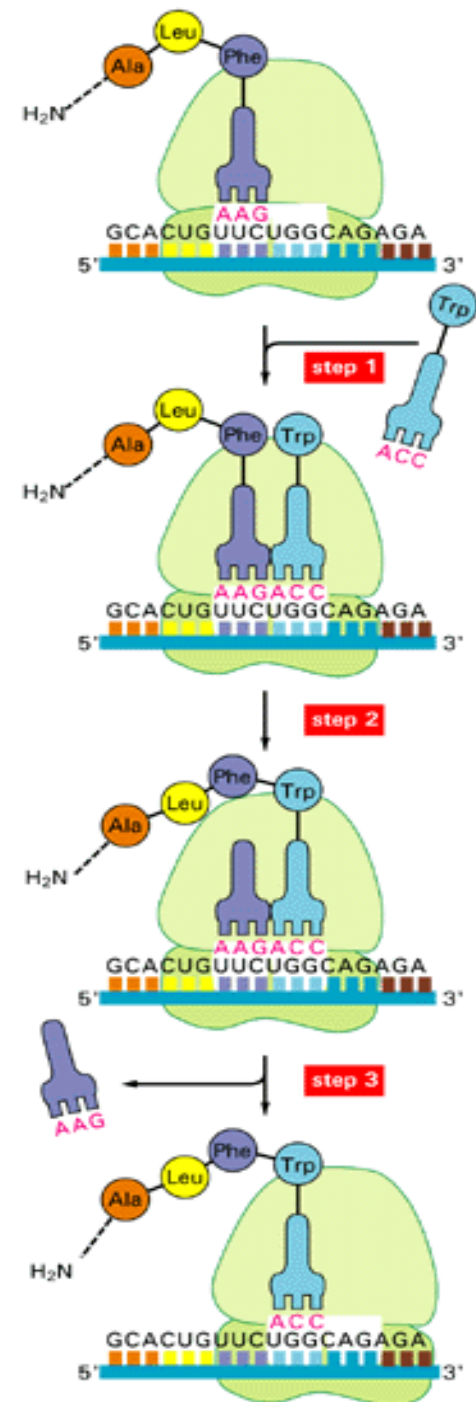
Αζιθρομυκίνη = Zithromax, Zmax

Παράγωγα της ερυθρομυκίνης

Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης

Σύνδεση με το 23S rRNA της 50S υπομονάδας του ριβοσώματος

Διακόπτεται η μετάφραση του mRNA και ως εκ τούτου σταματά η παραγωγή της πολυπεπτιδικής αλυσίδας



Ερυθρομυκίνη – Αντιμικροβιακό φάσμα

✓ Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

Στρεπτόκοκκοι ομάδων Α, Β, C, G

Πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι

Πνευμονιόκοκκος

Σταφυλόκοκκοι (σήμερα οι περισσότεροι MR είναι ανθεκτικοί)

Βάκιλλος άνθρακα

Κορυνοβακτηρίδιο διφθερίτιδος

Corynebacterium minutissimum

Erysipelothrix rhusiopathiae

Λιστέρια

Ερυθρομυκίνη – Αντιμικροβιακό φάσμα

✓ Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Μοραξέλλα

Μηνιγγιτιδόκοκκος (δεν περνά στο ENY)

Γονόκοκκος (συχνή η επίκτητη αντοχή)

Λεγιονέλλα

Αιμόφιλος κοκκύτου

H.ducreyi

Βαρτονέλλες (*Bartonella hesnelae*, *B.quintana*)

Ερυθρομυκίνη – Αντιμικροβιακό φάσμα

✓ Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Eubacterium, *Propionibacterium*, ακτινομύκητες,
Bifidobacterium, *Lactobacillus*, *C.tetani*,
C.perfringens

✓ Άλλα

Ωχρά σπειροχαίτη, *B.burgdorferi*,
Μυκοπλάσματα, Ουρεόπλασμα, Χλαμύδια,
Καμπυλοβακτηρίδιο, Ελικοβακτηρίδιο πυλωρού

ΟΧΙ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΕΝΤΕΡΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΩΝ

Σπираμκίνη

Δραστική κυρίως στο Τοξόπλασμα

Ροξιθρομκίνη, Διριθρομκίνη

Φάσμα ίδιο με της ερυθρομκίνης

Δραστικότητα μικρότερη της
ερυθρομκίνης

Κλαριθρομυκίνη, Αζιθρομυκίνη

Φάσμα περιλαμβάνει **επιπλέον**

H. influenzae, H. parainfluenzae, Pasteurella multocida

Ατυπα μυκοβακτηρίδια (*M. avium complex, M. fortuitum, M. chelonae, M. scrofulaceum*)

Αζιθρομυκίνη επιπλέον

Σιγκέλλα, Σαλμονέλλα, Τοξόπλασμα

Δραστικότητα **μεγαλύτερη** της ερυθρομυκίνης

**Για όλες τις 14-μελείς μακρολίδες,
αζαλίδες υπάρχει
διασταυρούμενη αντοχή για όλα τα είδη
που είναι κοινά στο φάσμα τους**

Μακρολίδες – φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ερυθρομυκίνη- ανεπαρκής απορρόφηση (15-45%), μειώνεται από την παρουσία τροφής

Νεώτερες μακρολίδες πιο σταθερές στο οξινο pH του στομάχου και δεν επηρεάζεται η απορρόφηση τους από την τροφή

Στάθμες στο αίμα ΡΟΞΙ>ΚΛΑΡΙΘΡΟ>ΑΖΙΘΡΟ

Στάθμες στους ιστούς ΑΖΙΘΡΟ>>ΚΛΑΡΙΘΡΟ

Μακρολίδες – φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ολες μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ και αποβάλλονται κυρίως από την χολή-Προσοχή σε ηπατική ανεπάρκεια!

Μικρή τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια για ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη

Συγκεντρώνονται σε ιστούς και υγρά του σώματος (πνεύμονες, ELF, μέσο ους, αμυγδαλές, χολή, αρθρικό υγρό, πλευριτικό υγρό, προστάτη...)

Δεν κάνουν στάθμες στο ΕΝΥ, ούτε στα ούρα

Ενδοκυττάρια συγκέντρωση των μακρολιδών

**Συγκεντρώνονται στα
πολυμορφοπύρρηνα και τα
μακροφάγα – Δραστικές σε
ενδοκυττάριας λοιμώξεις
(λεγιονέλλα, άτυπα
μυκοβακτηρίδια, χλαμύδια...)**

ΑΖΙΘΡΟ>ΚΛΑΡΙΘΡΟ>ΕΡΥΘΡΟ

Δοσολογικά σχήματα μακρολιδών

Ερυθρομυκίνη 500mg x 4 pos ως 1g x 3-4 iv

Σπιραμυκίνη 1g x 3

Ροξιθρομυκίνη 150mg x 2 ή 300mg x 1 pos

Μιοκαμυκίνη 600mg x 2 pos

Κλαριθρομυκίνη 500mg x 2 pos, iv,

SR 1000 mg x 1 pos

Αζιθρομυκίνη 500mg x 1 pos, iv για 3-5 ημέρες

2 gr XR εφ' απαξ

(λόγω πολύ μακρού χρόνου $T_{1/2}$ και μεγάλης ενδοκυττάριας συγκέντρωσης)

Ενδείξεις χορήγησης μακρολιδών

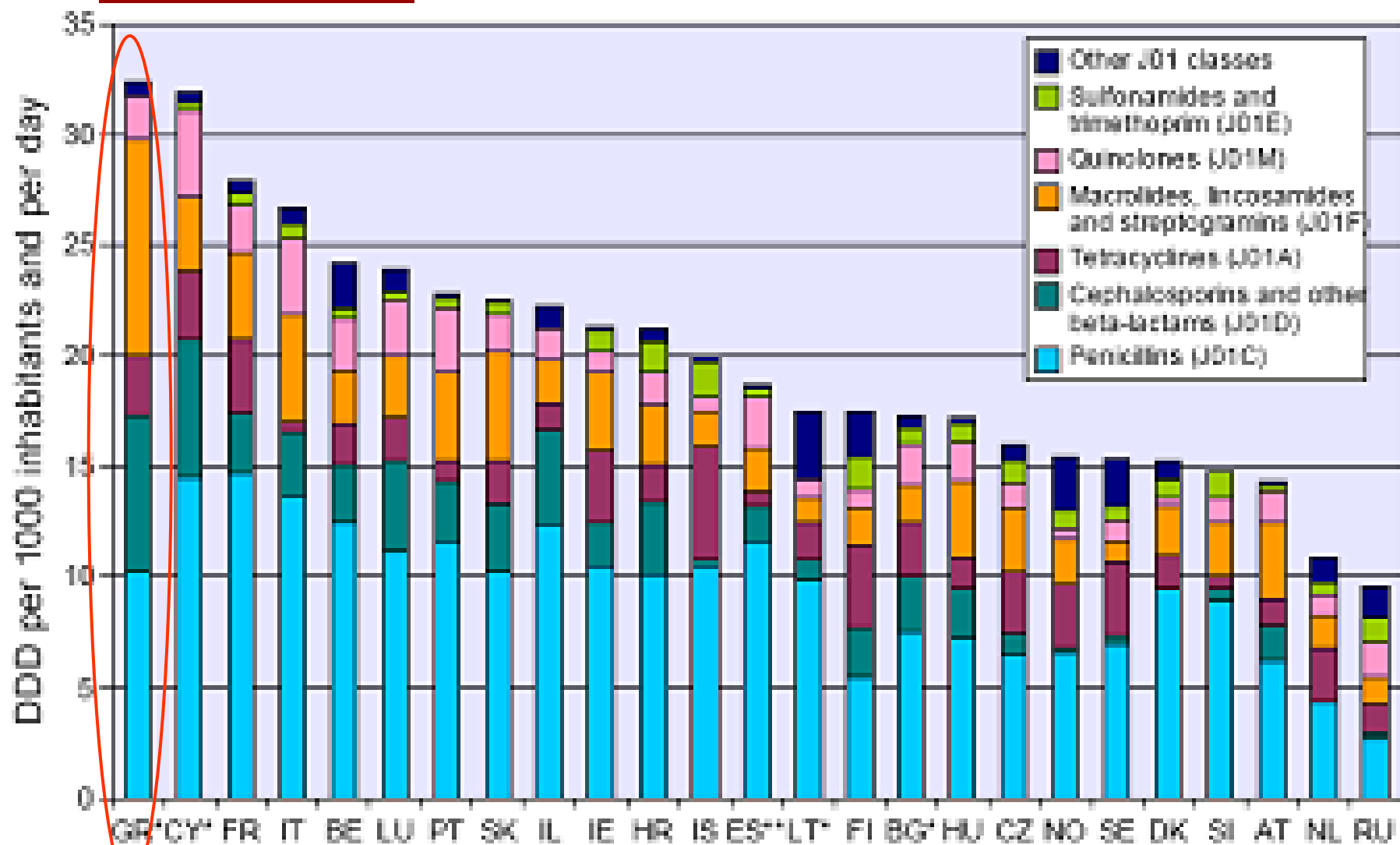
Εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία στρεπτοκοκκικών και πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων επί αλλεργίας στην πενικιλίνη

ΠΡΟΣΟΧΗ αντοχή πυογόνου στρεπτοκόκκου 35%,
αντοχή του πνευμονιοκόκκου 33-48%

Εμπειρική αγωγή της πνευμονίας της κοινότητας **πάντα μαζί με β-λακτάμη (ΚΕΕΛΠΝΟ 2007)**

Πνευμονία από μυκόπλασμα, λεγιονέλλα, χλαμύδια

ESAC 2006



* GR, LT, CY, and BG: total use, i.e. including the hospital sector

** ES: reimbursement data, does not include over-the-counter sales without prescription

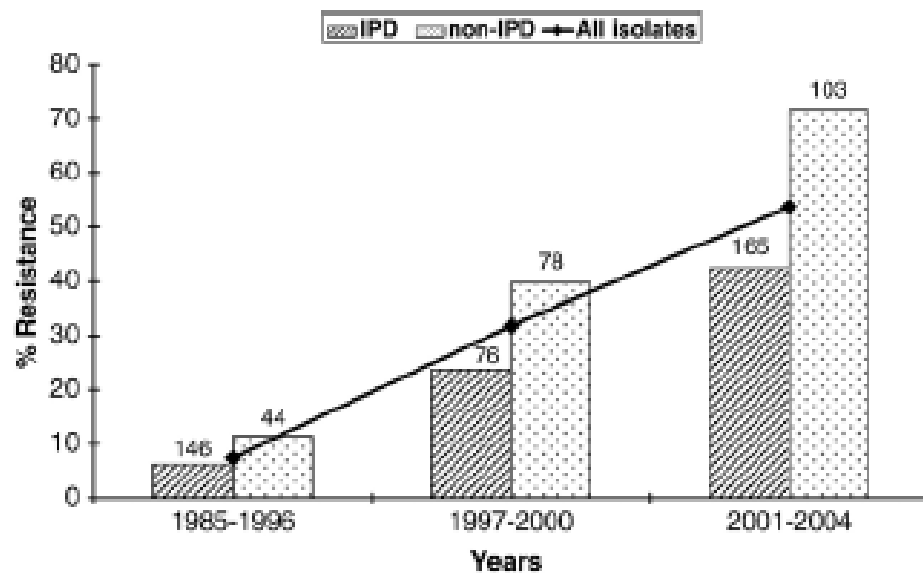


Fig. 1. Evolution of macrolide resistance in invasive and noninvasive *S. pneumoniae* isolates, 1985 to 2004. Numbers above the columns indicate the number of isolates examined. IPD = invasive pneumococcal disease.

**Κατανάλωση μακρολιδών
και
αντοχή του πνευμονιοκόκκου
στις μακρολίδες
Δυο παράλληλες ιστορίες!**

**Daikos GL et al
Diagn Microb and Inf Dis 2008**

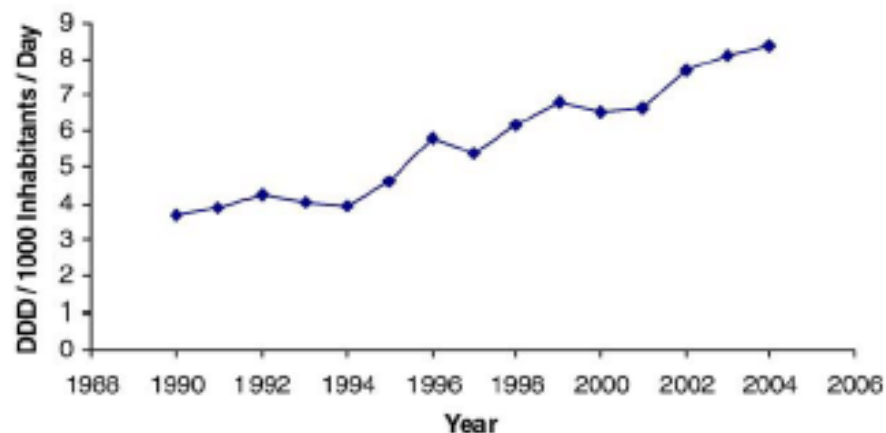


Fig. 2. National macrolides and lincosamides consumption rate, 1990 to 2004.

Ενδείξεις χορήγησης μακρολιδών

Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (Πρώιμη Σύφιλη, *C. trachomatis*-PID, *Ureaplasma*, μαλακό έλκος)

Εντεροκολίτιδα απο καμπυλοβακτηρίδιο

Κοκκύτης, διφθερίτιδα

Μπαρτονέλλωση (Νόσος εξ ονύχων γαλής, βακτηριακή αγγειωμάτωση)

Χημειοπροφύλαξη για ρευματικό πυρετό σε άτομα αλλεργικά στις β-λακτάμες

Ενδείξεις χορήγησης μακρολιδών

ΚΛΑΡΙΘΡΟ Θεραπεία ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (σε συνδυασμό)

ΚΛΑΡΙΘΡΟ, ΑΖΙΘΡΟ Θεραπεία ατύπων μυκοβακτηριδίων (σε συνδυασμό)

ΑΖΙΘΡΟ γαστρεντερίτιδα από σαλμονέλλα ή σιγκέλλα, ελονοσία, τοξοπλάσμική εγκεφαλίτιδα (σε συνδυασμό)

ΣΠΙΡΑΜΥΚΙΝΗ Τοξοπλάσμωση στην κύηση

Ανεπιθύμητες ενέργειες μακρολιδών

Γαστρεντερικές διαταραχές (33%)

Ηπατοτοξικότητα (χολοστατική ηπατίτιδα)

Θρομβοφλεβίτιδα απο ταχεία iv έγχυση

Ωτοτοξικότητα (ΕΡΥΘΡΟ επί ΝΑ)

**Καρδιοτοξικότητα (πρόταση του QT
διαστήματος-κίνδυνος κοιλιακής
ταχυκαρδίας)**

Σπάνιες οι αλλεργικές αντιδράσεις

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

ΕΡΥΘΡΟ, ΚΛΑΡΙΘΡΟ αναστέλλουν το σύστημα Cyt P450 στο ήπαρ και **αυξάνουν** τα επίπεδα άλλων φαρμάκων όπως

- **Statins**
- **Theophylline**
- **Carbamazepine**
- **Cyclosporine, Tacrolimus**
- **Phenytoin, Valproic acid**
- **Methylprednisolone**
- **Rifampin, Rifabutin**
- **Colchicine**
- **Warfarin**
- **Digoxin, Disopyramide**
- **Terfenadine, Astemizole**
- **Cisapride**
- **Ergot alkaloids**
- **Ritonavir, Didanosine, Zidovudine, et al**
- **Cimetidine**

Η αζιθρομυκίνη δεν έχει αλληλεπιδράσεις

Μηχανισμοί αντοχής στις μακρολίδες

- Μηχανισμός **ενεργητικής αποβολής** του φαρμάκου από το μικροβιακό κύτταρο (efflux)

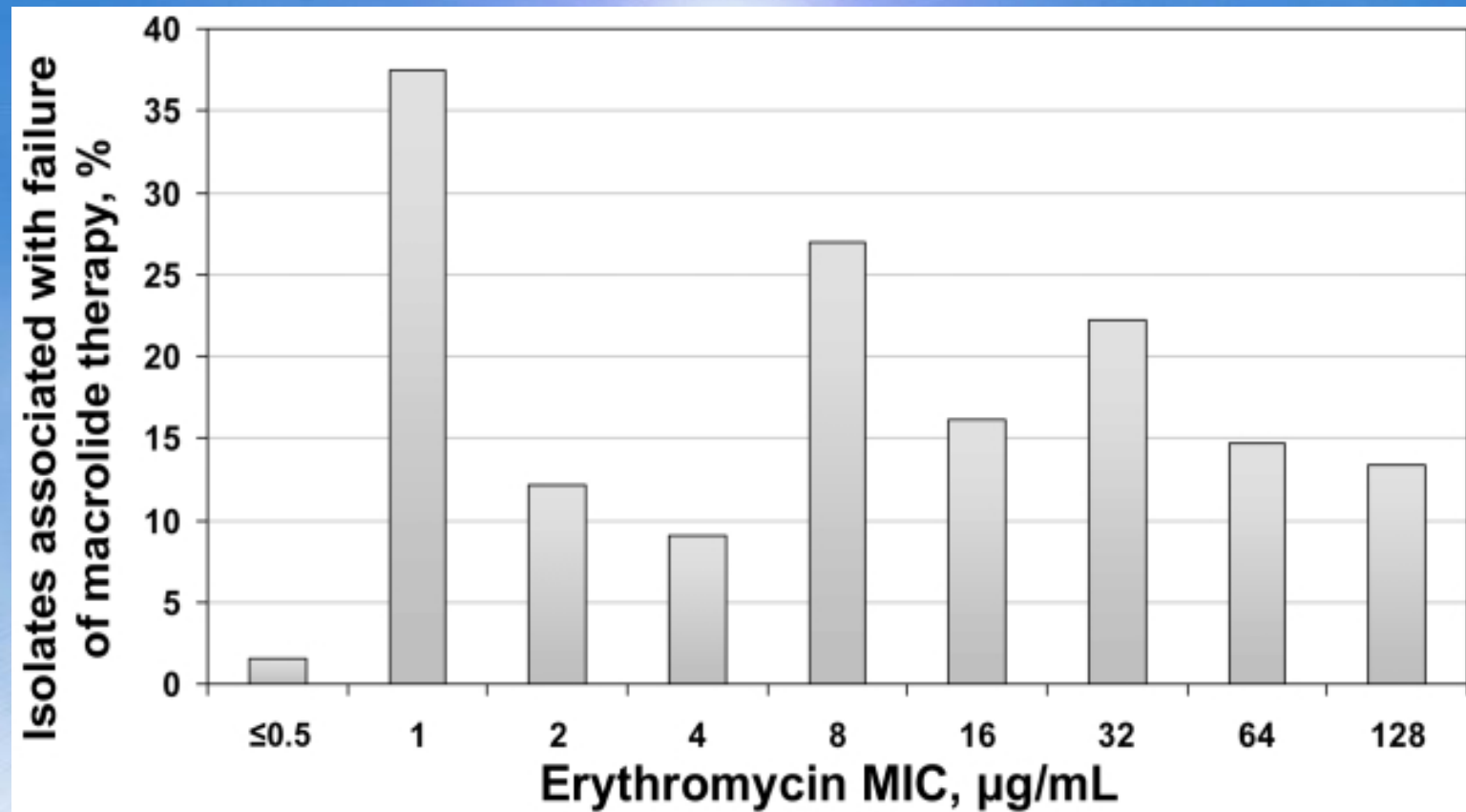
mef gene – **χαμηλού επιπέδου αντοχή** μόνο στα 14-μελή και 15-μελή παράγωγα (φαινότυπος M)

- **Μετάλλαξη** στον στόχο δράσης των μακρολιδών (μεθυλίωση στο 23S rRNA)

erm gene – **υψηλού επιπέδου αντοχή** σε μακρολίδες, κλινδαμυκίνη, Synercid (φαινότυπος MLS_B)

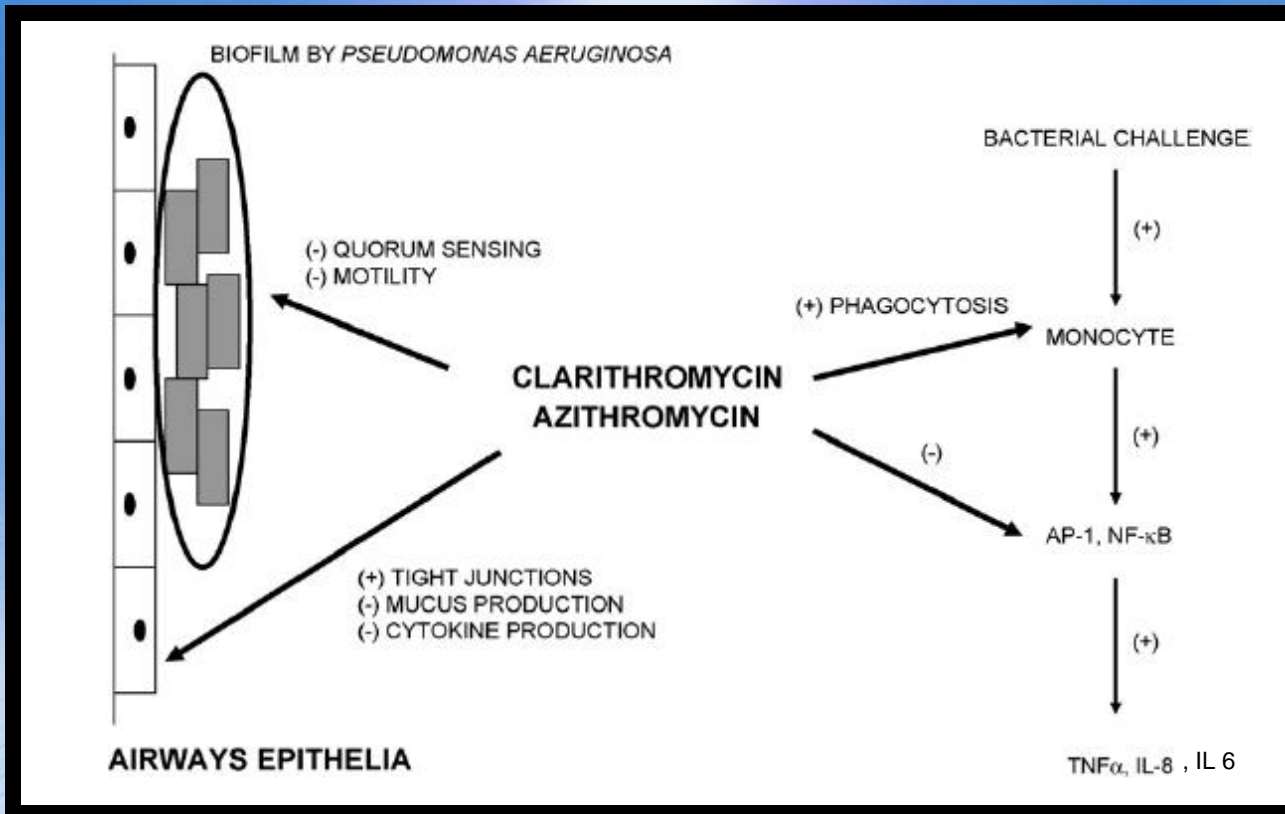
- Ενζυμική τροποποίηση του αντιβιοτικού
- Μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις ριβονουκλεοπρωτεΐνες L4 ή/και L22 ή την περιοχή V του 23S rRNA

Αντοχή στις μακρολίδες συνεπάγεται θεραπευτική αποτυχία σε πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις ανεξάρτητα από το ύψος της MIC



Daneman et al. Clin Infect Dis 2006

Αντιφλεγμονώδης και ανοσοτροποποιητική δράση των μακρολιδών



Αντιφλεγμονώδης και ανοσοτροποποιητική δράση των μακρολιδών

Ευεργετική επίδραση σε Διάχυτη Πανβρογχιολίτιδα,
Ινοκυστική νόσο, Βρογχεκτασίες, Αποφρακτική
βρογχιολίτιδα, Βρογχικό άσθμα, ΧΑΠ

Μειώνουν τη θνητότητα σε βακτηριακή
πνευμονιοκοκκική πνευμονία

Ευχαριστώ