

Makrolidy

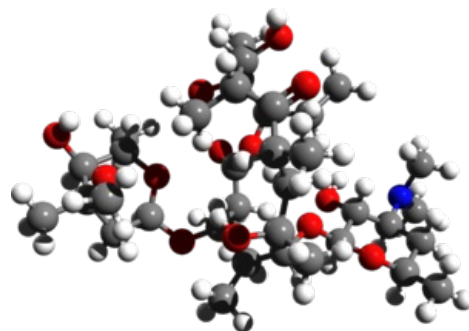
Makrolidy jsou bakteriostatická antibiotika, na některé kmeny působící i baktericidně. Patří mezi antibiotika středně širokého spektra.

Struktura a mechanismus účinku

Základ struktury tvoří makrocyclický laktonový kruh. Makrolidy jsou látky bazického charakteru, ale jejich bazicita není natolik silná, aby omezovala jejich vstřebávání z GIT. Používají se většinou ve formě solí.

Mechanismus účinku spočívá v inhibici proteosyntézy, a to reverzibilní **vazbou na 50S** podjednotku ribozomu.

Vzhledem k tomu, že je chemická struktura i mechanismus účinku odlišný od betalaktamů, lze makrolidy použít jako alternativní antibiotikum při přecitlivělosti nebo rezistenci.



Erythromycin 3D struktura

Antimikrobiální spektrum

Makrolidy jsou účinné zejména proti **G+ bakteriím** (podobně jako peniciliny).

Působí také na **G– mikroorganismy** (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria catarrhalis*) a **anaerobní patogeny** kromě *Bacteroides fragilis*.

Dále na **spirochety** (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*) a **intracelulární parazity** (*Mycoplasma*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*).

Farmakokinetika a farmakodynamika

Z trávicího traktu se rychle vstřebávají, absorpce je redukována potravou. Dobře pronikají do tkání a tělních tekutin. Nepřestupují přes hematoencefalickou bariéru. Dobře pronikají také **do intracelulárního prostředí**, kde se koncentrují. Účinnost makrolidů poté můžeme hodnotit dle poměru intracelulární a extracelulární koncentrace. U kuřáků dochází k vyšší kumulaci makrolidů uvnitř buněk z důvodu zvýšené aktivace lyzozomů. Pronikají placentou a do plodu.

Eliminují se **do žluči** a v menší míře i do moči. Sledování makrolidů v krvi či případné snižování dávky je nutné pouze u velmi těžkých poruch funkce ledvin. U pacientů se sníženou funkcí jater není vhodné makrolidy podávat.

Účinnost makrolidů koreluje s hodnotou poměru plochy pod křivkou v čase (0-24 hod) a minimální inhibiční koncentrací (AUC/MIC). Nižší hodnoty mohou být příčinou slabší účinnosti antibiotika a zvyšovat tím riziko vzniku rezistence. Účinnost se snižuje s poklesem pH.

Rezistence

Rezistence je mezi makrolidy zkřížená a může být způsobena:

- metylací rRNA a díky tomu snížení afinity makrolidů k 50S podjednotce ribozomu;
- efluxem (aktivním transportem z buňky);
- enzymaticky.

Nežádoucí účinky a interakce

Některé makrolidy (např. erytromycin) zvyšují střevní motilitu, což se projeví **GIT obtížemi** – průjem, anorexie, nauzea a zvracení. Dále se může vyskytnout **akutní cholestatická hepatitida**, která se projevuje především horečkou, ikterem a poškozením jaterních funkcí. Tuto reakci řadíme mezi reakce hypersenzitivní. Makrolidy mohou ovlivnit repolarizační fázi srdce, což se projeví **prodlužováním QT intervalu**. To vede ke komorovým tachyarytmii typu *torsades de pointes*, až k srdeční zástavě. Ohroženi jsou především pacienti s cerebrovaskulárními či koronárními poruchami, případně pacienti na terapii blokátory draslíkového kanálu (amiodaron).

Nejčastější interakcí je ireverzibilní **inhibice cytochromu P450**. K významnému snížení funkce tohoto enzymu dochází při interakci s teofylinem. Další léčiva, která interagují s CP450 jsou antivirotika (proteázové inhibitory – sachinavir, indinavir, ritonavir a nukleosidové inhibitory reverzních transkriptáz – zidovudin), a imunosupresiva (cyklosporin, takrolimus), což vede ke zvýšení plazmatické koncentrace makrolidů (např. klaritromycinu). Digoxin, některá antihistaminika (terfenadin, astemizol, loratadin), statiny, fibráty a dihydropyridiny mohou potencovat **prodloužení QT intervalu**. Antiepileptika jako například karbamazepin může významně **snížit clearance** a tím zvýšit plazmatickou koncentraci makrolidů v organismu. Při interakci s warfarinem je nutné monitorovat protrombinový čas.

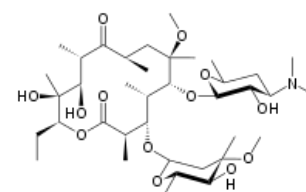
Indikace

Účinek makrolidů **nastupuje pomalu**, proto nejsou indikovány při léčbě život ohrožujících a závažných infekcí. Používají se u **méně závažných infekcí**, zejména tam, kde nelze použít betalaktamová antibiotika. Další indikací je podezření na mykoplasmové, legionelové, chlamydiové infekce a infekce vyvolané jinými **atypickými mikroorganismy**. Využívají se také u ORL infekcí, infekcí kůže a měkkých tkání, v léčbě lymeské boreliózy.

Klaritromycin se používá jako součást **eradikace *Helicobacter pylori*** spolu s amoxicilinem nebo metronidazolem a inhibitorem protonové pumpy. Podáváme je i na **protozoální infekce** jako je toxoplasmóza, lamblióza, střevní amébióza a kryptosporidióza. Nové makrolidy lze použít v **léčbě tuberkulózy**. Topická aplikace erytromycinu se využívá při léčbě *acne vulgaris*.

Makrolidy se 14členným laktonovým kruhem

Mezi klasické zástupce řadíme **erythromycin** 🧫, je v dnešní době dostupný pouze v topické formě pro léčbu *acne vulgaris*. Velmkou komplikací je narůstající rezistence proti tomuto antibiotiku. Dalším zástupcem je například **roxithromycin** 🧫, svým antimikrobiálním spektrem odpovídá zhruba erytromycinu, na rozdíl od něj má lepší toleranci a absorpci. Koncentrace v tkáních převyšuje koncentraci plazmatickou. Lze ho podávat v graviditě i u dětí. **Clarithromycin** 🧫 se dobře absorbuje z trávicího traktu a je rychle metabolizován. Používá se k léčbě infekce *Mycobacterium leprae* a v kombinaci k léčbě *Helicobacter pylori*. Nevhodný v těhotenství.



Clarithromycin

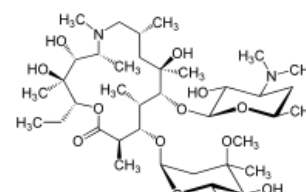
Ketolidy

Semisyntetická antibiotika odvozena od 14členného laktonového kruhu. Zástupcem je **telitromycin** 🧫. Podává se perorálně, vstřebává se rychle a téměř beze zbytku, absorpce není ovlivněna potravou. Dobře proniká do tkání, dokonce i do alveolárních makrofágů.

Makrolidy s 15členným laktonovým kruhem

Azalidy

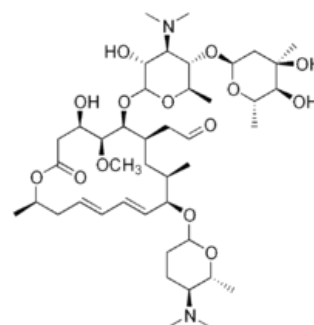
Zástupcem je **azithromycin** 🧫. Účinkuje na stejné mikrobiální spektrum jako erytromycin. Vyšší účinnost má na *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter* a atypická mykobakteria. Pro svoji specifickou farmakokinetiku bývá označován jako **inteligentní antibiotikum**. Jeho sérová koncentrace je velmi nízká, zatímco v ložisku zánětu a tkáních je hladina vysoká, koncentruje se ve fagocytujících buňkách a lysozomech.. Navíc má **extrémně dlouhý poločas** ($T_{1/2} = 2-4$ dny)^[1], což umožňuje zkrátit dobu jeho podávání. Další výhodou je, že nemá stejná rizika jako erytromycin. Je stabilnější vůči kyselému pH, není závislý na příjmu potravy. Vylučuje se převážně v nezměněné formě stolicí prostřednictvím biliární a transintestinální sekrece; vedlejší cestou eliminace je vylučování močí (v nezměněné formě se močí vylučuje 6% perorální dávky a 12% intravenózní dávky).^[2]



Azithromycin

Makrolidy se 16členným laktonovým kruhem

Mezi nejčastější zástupce patří **spiramycin** 🧫, který je lékem volby pro léčbu, případně profylaxi primární toxoplasmózy v těhotenství a kongenitální toxoplasmózy novorozencem. Používá se v kombinaci s pyrimetaminem a sulfadiazinem. V prvním trimestru používáme pouze samostatný spiramycin. Lze ho použít i k léčbě astmatiků léčených teofylinem.



Spiramycin

Odkazy

Související články

- Antibiotika
- Betalaktamová antibiotika

Zdroj

- MARTÍNKOVÁ, J, S MIČUDA a J CERMANOVÁ. *Antibiotika* [online]. [cit. 2010-07-14]. <<https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/atb-bak.doc/>>.

Použitá literatura

- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha : Galén,

2007. ISBN 978-80-7262-373-0.

- HARTL,, et al. *Farmaceutická chemie IV.*. 1. vydání. Praha : Nakladatelství Karolinum, 2008. ISBN 978-80-246-1169-3.
- ŠVIHOVEC, Jan, et al. *Farmakologie*. 1. vydání. Praha : Grada, 2018. ISBN 978-80-271-2150-2.
- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, et al. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 2. vydání. Praha : Grada, 2018. ISBN 978-80-271-0929-6.

Reference

1. Rozsypal, Hanuš. . *Základy infekčního lékařství*. - vydání. Charles University in Prague, Karolinum Press, 2015. 572 s. ISBN 8024629321.
2. SINGLAS, E. Clinical pharmacokinetics of azithromycin. *Pathol Biol (Paris)* [online]. 1995, roč. 6, vol. 43, s. 505-511, dostupné také z <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8539072/>>. ISSN –.