

Makrolidové ATB v liečbe respiračných infekcií

MUDr. Dagmar Kučerová

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava

Makrolidové antibiotiká patria k pomerne často používanej skupine liekov v ambulantnej praxi. Makrolidy druhej generácie – semisyntetické deriváty erytromycínu, klaritromycín a azitromycín majú lepšie farmakologické vlastnosti. V liečbe respiračných infekcií získaných v komunite ich využívame, ak nie je možné použiť betalaktámy – ako liek druhej voľby. Pri akútnej exacerbácii chronickej bronchitídy ich používame na liečbu pacientov s ľahkou exacerbáciou bez pridružených ochorení s malým počtom exacerbácií počas roku. Ako liek prvej voľby podávame makrolidy u respiračných infekcií horných a dolných dýchacích ciest spôsobených *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* a *Legionella pneumophila*.

Kľúčové slová: respiračné infekcie, makrolidy.

Macrolides for the treatment of respiratory infection

Macrolide antibiotics are among the frequently used drugs in the outpatient group practice. Macrolides second generation semi-derivatives of erythromycin, azithromycin and clarithromycin have better pharmacological properties. In the treatment of community acquired respiratory infections we use them as second choice, when can not be used betalactams. In acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease we use macrolides to treat patients with light exacerbation without associated diseases and with small numbers of exacerbations yearly. As a first choice given the macrolides in respiratory infections of the upper and lower respiratory tract caused by *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Legionella pneumophila*.

Key words: respiratory infections, macrolides.

Via pract., 2010, roč. 7 (2): 66–69

Úvod

Makrolidové antibiotiká sú veľmi rozšírenou skupinou ATB, ktorá sa používa v medicínskej praxi od roku 1952, keď bol na trh uvedený najstarší predstaviteľ tejto skupiny – erytromycín. V súčasnosti sa viac používajú makrolidy druhej generácie, ktoré majú lepšie farmakologické vlastnosti. Na trhu je už aj tretia generácia makrolidov – ketolidy. Na Slovensku je registrovaný telitromycín (tabuľka 1). Makrolidy patria medzi antibiotiká, ktoré môže predpísať každý lekár. Patria k liekom, ktorých neuvážená nadspotreba pravdepodobne viedla k vývoju rezistencie *Streptococcus pyogenes* na Slovensku (2).

V roku 2008 sa spotrebovalo na Slovensku 1 264 964 balení makrolidov v hodnote 240 587 000 Sk. V prepočte na denné definované dávky (ďalej DDD) to bolo 8 654 695 DDD alebo 4,39 DDD/1000/deň (zdroj ŠÚKL).

Zloženie a mechanizmus účinku makrolidov

Makrolidové antibiotiká majú pomerne zložitú chemickú štruktúru. Skladajú sa z makrocyclického laktónového kruhu, na ktorý sa viažu neutrálne cukry alebo aminocukry (3). Sú to bážické zlúčeniny rôzne stabilné v kyslom prostredí. Majú výborný prienik do tkanív, ale aj intracelulárne, najmä do granulocytov a makrofágov.

Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii bakteriálnej proteosyntézy na úrovni ribozómov.

Po prieniku bakteriálnou stenou sa viažu na 50S ribozomálnu podjednotku. V terapeutických koncentráciách pôsobia bakteriostaticky. Veľmi nízka toxicita makrolidov pre človeka je pravdepodobne výsledkom rôznej štruktúry ľudských ribozómov, na ktoré sa makrolidy neviažu. Viaceré makrolidy vykazujú **postantibiotický efekt**, pod čím rozumieme dobu, počas ktorej pretrváva zastavenie množenia baktérií za podmienok, keď už nie sú vystavené účinkom antibiotika. To znamená, že nie sú merateľné dostatočné koncentrácie liečiva v tkanivách a telesných tekutinách. Podstata tohto javu nie je zatiaľ spoľahlivo vysvetlená.

Antibakteriálne spektrum

Makrolidy sa neradia k širokospektrálnym antibiotikám. Účinkujú najmä proti grampozitívnym baktériám ako *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *meticilín senzitivne stafylokoky*, ďalej proti intracelulárnym patogénom ako *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia sp.*, *Legionella pneumophila*, ale aj proti niektorým gramnegatívnym baktériám ako *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* a proti atypickým mykobaktériám.

Posledné dáta publikované v rámci EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) poukazujú na nárast rezistencie

Tabuľka 1. Klasifikácia makrolidov (adaptované podľa 1).

I. generácia	erytromycín, spiramycín, oleandomycín, josamycín,
II. generácia	roxitromycín, azitromycín, klaritromycín, diritromycín
III. generácia	telitromycín

Streptococcus pneumoniae v závislosti od preskripčných zvyklostí v jednotlivých krajinách.

Farmakokinetika makrolidov

Dôležité pre perorálne prípravky je ich vstrebávanie z gastrointestinálneho traktu. Nevýhodou erytromycínu je nestabilita v kyslom prostredí, čo ovplyvňuje jeho biologickú dostupnosť. Absorpcia vykazuje aj značné interindividuálne rozdiely. Novšie makrolidy majú lepšiu stabilitu a lepšiu biologickú dostupnosť. Vylučujú sa pomalšie a majú možnosť dávkovania dvakrát denne, čím sa zlepšuje kompliance pacienta. Dávkovanie azitromycínu je ešte výhodnejšie jedenkrát denne. V súčasnosti sa používa aj klaritromycín s riadením uvoľňovaním, ktorý sa dávkuje taktiež jedenkrát denne.

Dĺžka podávania makrolidov závisí od závažnosti infekcie, spravidla je dostačujúca liečba 7 až 10 dní. U ľahších infekcií môžeme vystačiť aj s 3-dňovým podávaním azitromycínu pre jeho výrazný postantibiotický efekt. Infekcie spôsobené intracelulárnymi patogénmi vyžadujú dlhšiu liečbu.

Nežiaduce účinky

Makrolidy sa pomerne dobre tolerujú. Môžu spôsobovať gastrointestinálne poruchy, nevoľnosť, hnačky, ktoré sú s veľkou pravdepodobnosťou dôsledkom agonistického pôsobenia erytromycínu na motilínových receptoroch. V prípadoch ťažkej a dlhotrvajúcej hnačky sa musí vylúčiť pseudomembránová kolitída. Pri dlhšom podávaní môžu makrolidy spôsobiť cholestázu a poškodenie pečene. Ojedinele boli pozorované reverzibilné poruchy sluchu najmä u starších polymorbidných pacientov s renálnou nedostatočnosťou a hepatálnym poškodením pri dávkach erytromycínu viac ako 4 g. Kožné alergické reakcie sú pomerne zriedkavé. Intravenózne podanie môže spôsobiť flebitídu. Počas liečby klaritromycínom bolo pozorované u individuálnych pacientov predĺženie QT intervalu, ventrikulárna tachykardia a „torsades de pointes“.

Interakcie s inými liečivami

Makrolidy sa metabolizujú v pečeni, kde môžu potláčať účinok enzýmov komplexu cytochrómu P-450 (4). Koncentrácia liečiv v sére, ktoré sa metabolizujú cez tento systém, môže byť počas liečby makrolidmi zvýšená a vyvolať nežiaduce účinky. Jediný z makrolidov – azitromycín sa nemetabolizuje cez cytochróm P-450.

Použitie v tehotenstve

Väčšina zdrojov udáva, že použitie erytromycínu z hľadiska plodu počas tehotenstva je bezpečné (5). Americká agentúra Food and Drug Administration (FDA) zatriedila lieky do skupín A, B, C, D a X. Erytromycín zaradila do skupiny B, čo znamená, že pri podávaní zvieratám nepôsobil toxicky na plod, ale nemáme dostatočné množstvo informácií o ich podávaní u ľudí. Všeobecne sa podávanie makrolidov tehotným ženám považuje za bezpečné. Spiramycín sa v Európe považuje taktiež za bezpečný, v USA sa podľa FDA zaraďuje do skupiny C. Do skupiny C sa zaraďuje aj klaritromycín, čo znamená, že liek mal v pokuse nežiaduce účinky na zvieratá, ale nie sú známe ich

účinky u ľudí. Existujú však štúdie, ktoré potvrdzujú bezpečnosť podania klaritromycínu v tehotenstve pri bežnom dávkovaní, každopádne podávanom len pri závažných ochoreniach.

Dostupnosť prípravkov

V súčasnosti sú vo svete dostupné viaceré účinné látky (tabuľka 1). **Na slovenskom liekovom trhu je pre ambulantnú prax dostupných päť účinných látok**, a to: erytromycín, spiramycín, roxitromycín, klaritromycín, azitromycín v niekoľkých desiatkach originálnych a generických prípravkov (tabuľka 4).

Pre nemocničnú prax je dostupná intravenózna forma klaritromycínu, a to Klacid 500 mg inj. Odporúčané dávkovanie Klacidu i. v. je 1000 mg denne, rozdelených do dvoch rovnakých dávok. Každá dávka sa musí zriediť príslušným diluentom na intravenózne podanie a aplikovať v infúzii počas 60 minút. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje podporujúce použitie intravenózneho klaritromycínu u detí. Klacid i. v. sa nesmie podávať ako bolus alebo intramuskulárna injekcia.

Využitie makrolidových antibiotík v liečbe respiračných infekcií

Respiračné infekcie sú najčastejšou príčinou návštevy u lekára. Ich etiológia je rôzna.

Akútne ochorenia horných dýchacích ciest

Akútne ochorenia horných dýchacích ciest bývajú z 80% spôsobené vírusmi a nevyžadujú **antibiotickú liečbu**. Iná situácia nastáva v **prípade** pacientov, u ktorých dôjde k **bakteriálnej superinfekcii** alebo **exacerbácii chronického respiračného ochorenia**. Infekcie horných dýchacích ciest zahŕňujú otitídu, sínusitídu, faryngitídu, bronchitídu. Najčastejšími patogénmi vyvolávajúcimi tieto ochorenia sú *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. **Liekom prvej voľby** sú **betalaktámové antibiotiká, v prípade alergie makrolidy**.

Akútna exacerbácia chronickej bronchitídy

Liečba **akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy** makrolidmi je možná. Celosvetové odporúčania pre diagnostiku a liečbu CHOPCH GOLD (Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD) (6) odporúčajú liečbu exacerbácii antibiotikami podľa skupín A, B, C. Pričom makrolidy sú iba alternatívnou liečbou v skupine A takzvanej ľahkej exacerbácie, u pacientov bez komorbidity, v prípade exacerbácií menej ako tri za rok a antibiotickej liečby posledne pred tromi mesiacmi. Práca nemeckých autorov z roku 2006 (7) porovnávala účinnosť a bezpečnosť liečby troch makrolidov – klaritromycínu, azitromycínu a roxitromycínu s chinolónom moxifloxacinom u 1500 pacientov, z ktorých bolo 846 liečených makrolidmi a 904 chinolónom. Závažnosť exacerbácii a dĺžka ochorenia boli porovnateľné pre obidve skupiny. Dĺžka liečby bola pre chinolóny 5 – 7 dní, pre makrolidy 3 – 7 dní. Údaje sa zozbierali od 464 všeobecných lekárov. Posledná exacerbácia pred liečbou bola u týchto pacientov liečená makrolidom. Počet exacerbácií za rok bol v priemere 2,6. Výsledkom bola porovnateľná bezpečnosť a tolerancia liečiv, avšak skupina pacientov liečená chinolónom vykázala lepšie a rýchlejšie zmiernenie symptómov a nižšie zlyhanie liečby. V rámci makrolidovej skupiny najviac pacientov bolo liečených klaritromycínom (360 pacientov), najmenej azitromycínom (222 pacientov).

Komunitná pneumónia

Pri liečbe v **komunitnej získanej pneumónii** začíname liečbu ihneď empiricky. Ak máme dostupné dáta, vychádzame z regionálneho stavu rezistencií predpokladaného infekčného agens. U inak zdravých pacientov s komunitnou pneumóniou používame makrolidy spravidla ako liek druhej voľby v prípade, že pacient je alergický na penicilíny.

Staršie štúdie u detí s komunitnou pneumóniou poukazujú na úspešnosť liečby azitromycínom počas piatich dní v porovnaní s desaťdňovou liečbou amoxicilín/klavulanát.

Ak predpokladáme alebo máme dokázanú pneumóniu spôsobenú „atypickými patogénmi“, t. j. *Mycoplasma pneumoniae* (ktorá sa vyskytuje samostatne alebo sa pomerne často spolupodieľa na zápalovom procese aj s inými patogénmi) alebo *Chlamydia pneumoniae*, môžeme použiť liečbu makrolidmi v prvej línii. Intravenózne makrolidy používame u pacientov s ťažším priebehom komunitnej pneumónie, ktoré vyžadujú liečbu v nemocnici. Následne môžeme využiť takzvanú sekvenčnú liečbu

Tabuľka 2. Interakcie makrolidov.

Účinná látka	Interakcie s liečivami
Erytromycín	Zvýšenie hladiny: alefantanilu, astemizolu, karbamazepínu, cyklosporínu, cisepridu, warfarínu, felodipínu, metylperdnizolónu, midazolamu, terfenadínu, teofylínu, triazolamu.
Spiramycín	Znižuje absorpciu karbidopy.
Klaritromycín	Zvýšenie hladiny: alfentanilu, alprazolamu, astemizolu, cilostazolu, cisapridu, cyklosporínu, disopyramidu, hexobarbitálu, karbamazepínu, lovastatínu, metylprednizolónu, midazolamu, námeľových alkaloidov, omeprazolu, perorálnych antikoagulancií, pimozidu, chinidínu, rífabutínu, sildenafilu, simvastatínu, takrolimu, terfenadínu, triazolamu a vinblastínu.
Azitromycín	Nepotvrdili sa, nemetabolizuje sa cez cytochróm P-450.
Roxitromycín	Astemizol, brómokryptín, digoxín, pymoizid terfenadín.

Tabuľka 3. Makrolidové antibiotiká – účinné látky dostupné vo svete.

J01FA01	Erytromycín
J01FA02	Spiramycín
J01FA03	Midekamycín
J01FA04	Pristinamycín
J01FA05	Oleandomycín
J01FA06	Roxitromycín
J01FA07	Josamycín
J01FA08	Troleandomycín
J01FA09	Klaritromycín
J01FA10	Azitromycín

– doliečenie perorálnymi prípravkami. Mills (8) v roku 2005 publikoval výsledky analýzy 18 klinických triálov s 6 749 pacientmi liečenými pre ľahkú a stredne ťažkú bronchopneumóniu v období od roku 1980 do roku 2000. Údaje z metaanalýzy nepotvrdili potrebu použiť špecifickú liečbu proti atypickým patogénom v iniciálnom manažmente ochorenia.

Americkí autori Shefet a spol. (9) v roku 2005 analyzovali 24 klinických štúdií spolu 5015 pacientov s v komunite získanou pneumóniou liečených v nemocnici. Zistili, že empirická liečba atypických patogénov kombináciou penicilínového antibiotika s makrolidom alebo monoterapia chinolónom nemá podstatnejší vplyv na prežívanie pacientov. Pri porovnaní klinického zlyhania liečby pri monoterapii chinolónom oproti makrolidom sa ako výhodnejšia liečba javí liečba chinolónom. Makrolidy nie sú vhodné na liečbu nozokomiálnych pneumónií.

Tabuľka 4. Najčastejšie používané makrolidy na Slovensku.

Účinná látka	Názov prípravku	Lieková forma
erytromycín	Erythromycin – RAT.TS	Plv sus 60 ml, 100 ml
spiramycín	Rovamycine	Tbl fc 1,5 mu a 3 mu
roxitromycín	Roxithromycin – Ratiopharm Rulid	Tbl flm 150mg, 300 mg Tbl fc 150 mg
klaritromycín	Clarithromycin – Teva Klabax Fromilid Clarithromycin – Ratiopharm Lekoklar Clarithromycin – Merck Klerimed Klacid Fromilid uno Lekoklar XL Klacid SR	Tbl flm 250 mg Tbl flm 250 mg, 500 mg, per. suspenzia Tbl flm 250mg, 500 mg, per. suspenzia Tbl flm 250mg, 500 mg Tbl flm 250mg, 500 mg Tbl flm 250mg, 500 mg Tbl flm 250mg, 500 mg, per. suspenzia Tbl mod 500 mg Tbl fmo 500 mg Tbl mod 500mg
azitromycín	Azatril Azitromycin SANDOZ Zitrocin Azitrox Sumamed Zitrocin forte Sumamed forte Azitromycin SANDOZ	Cps 250 mg, 500 mg, Tbl flm 250mg, 500 mg Cps dur 250 mg, tbl 500mg Tbl Flm 250 mg, 500mg Cps 250 mg, Tbl. 500 mg Plv sir Plv sir Plu por

Nové možnosti využitia makrolidových antibiotík

U mnohých pacientov s ťažkou perzistujúcou astmou dochádza napriek vyťaženiu medikamentóznej liečby k pretrvávaniu symptómov a zhoršovaniu klinického stavu. V roku 2008 austrálski autori Simpson a kolektív (10) publikovali klinickú štúdiu, v ktorej poukazujú, že 8-týždňové podávanie klaritromycínu 500 mg dvakrát denne znižuje hladinu interleukínu-8 a akumuláciu neutrofilných leukocytov v dýchacích cestách, čo vedie k zlepšeniu klinického stavu. Autori predpokladajú, že môže ísť aj dôsledok potlačenia infekcie najmä „atypických patogénov“ *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*.

Podobné štúdie boli publikované u pacientov s bronchiectáziami, bronchiolitídou, chronickou sínusitídou. V prípade CHOPCH boli publikované dve randomizované štúdie, z ktorých jedna nepotvrdila pokles IL-8 v spúte pri dávkovaní klaritromycínu 500 mg jedenkrát denne. Autori vidia neúspech v zlom dávkovacom režime, pravdepodobne dávka klaritromycínu jedenkrát denne nevykazuje protizápalový účinok.

Tureckí autori v roku 2007 publikovali štúdiu (11), v ktorej poukázali na protizápalový efekt klaritromycínu u pacientov s bronchiolitídou spôsobenou RSV vírusom. Potvrdili výrazný pokles IL-4, IL-8 a eotaxínu po troch týždňoch liečby ako aj klinické zlepšenie potvrdené štatisticky významným skrátením hospitalizácie, potreby inhalácie kyslíka a sympatomimetik.

Uvedené práce poukazujú na dodatočný systémový protizápalový efekt makrolidov, ale

doteraz sa v spomenutých indikáciách nepoužívajú. V tejto oblasti sú nutné ďalšie štúdie.

Záver

- Makrolidové antibiotiká využívame najmä v ambulantnej starostlivosti na liečbu infekcií horných a dolných dýchacích ciest získaných v komunite, v prípade, že nie je možné použiť betalaktámy.
- Pri liečbe akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy používame makrolidy len u pacientov s ľahkou exacerbáciou, ktorí nemajú pridružené iné závažné ochorenia a majú ročne menej ako tri exacerbácie.
- Makrolidové antibiotiká môžeme použiť ako liek prvej voľby u respiračných infekcií horných a dolných dýchacích ciest spôsobených *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* a *Legionella pneumophila*.

Literatúra

1. Kriška M a spol. Memorix klinickej farmakológie. Bratislava, SAP 2002: 879 s.
2. Kuželová M, Halačová M, Obšatníková Z, Onuferová A, Adameová A, Baňasová K, Fulmeková M, Švec P. Bola liečba akútnej tonzilitídy v niektorých regiónoch Slovenskej republiky v rokoch 1999–2002 racionálna? Klin Farmakol Farm 2004; 18: 194–197.
3. Simon C, Stille W Antibiotika v súčasnej lekárskej praxi. Praha, Grada 1998: 712 s.
4. Magulová L, Božeková L, Kriška M. Interakcie liečiv v klinickej praxi, Bratislava, SAP 2003: 328 s.
5. Grey E, Trizuljaková P, Kačmariková M. Antibiotiká, chemoterapeutiká a ich podávanie v tehotenstve. Via Pract 2004; 4: 221–223.
6. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Updated November 2008. Evidence-based guidelines for COPD diagnosis, management, and prevention, with citations from the scientific literature. <http://www.goldcopd.com/>.
7. Schaberg T, Möller M, File T, Stauch K, Landen H. Real-Life Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis with Moxifloxacin or Macrolides. Clin Drug Invest. 2006; 26(12): 733–744.
8. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. BMJ 2005; 330: 456.
9. Shefet D, Robenstok E, Paul M, Leibovici L. Empirical Atypical Coverage for Inpatients with Community-Acquired Pneumonia. Arch Intern Med 2005; 165: 1992–2000.
10. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin Targets Neutrophilic Airway Inflammation in Refractory Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 117: 148–155.
11. Tahan F, Oycan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSC bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir Journal 2007; 29: 91–97.

MUDr. Dagmar Kučerová

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.
Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava
kucerova@nusch.sk