

Makrolidová antibiotika a jejich využití v ambulantní praxi

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

Emeritní profesor, I. infekční klinika 2. LF UK v Praze, FN Na Bulovce, Praha

Perorální makrolidová antibiotika spiramycin a semisyntetické odvozeniny od erytromycinu A – roxitromycin, klaritromycin a azitromycin jsou po betalaktamových antibioticích nejčastěji předepisovanými antibiotiky lékaři v ambulantní praxi. Působí na nejčastější typické i atypické původce infekcí dýchacích cest a jsou dobře snášeny dětmi i dospělými. Podávají se jen dvakrát nebo i jen jednou denně, mají minimum nežádoucího působení a jen zřídka dochází k interferenci s dalšími léky.

Klíčová slova: erytromycin, spiramycin, roxitromycin, klaritromycin, azitromycin, telitromycin.

Macrolide antibiotics and their use in outpatient practice

Oral macrolide antibiotics including spiramycin and semisynthetic derivatives of erythromycin A – roxithromycin, clarithromycin and azithromycin are only second to beta-lactam antibiotics as the most commonly prescribed antibiotics by physicians in outpatient practice. They act against the most prevalent typical as well as atypical causative agents of respiratory infections and are well-tolerated by both children and adults. They are administered only twice or even just once a day, have few or no undesirable effects and only rarely interfere with other drugs.

Key words: erythromycin, spiramycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin.

Med. Pro Praxi 2010; 7(10): 365–367

Na začátku čtyřicátých let minulého století bylo zjištěno, že některé houby – jako *Penicillium* nebo *Streptomyces* – produkují účinné antimikrobní působky penicilin a streptomycin. Když bylo vyrobeno jejich dostatečné množství a prokázalo se jejich mohutné léčebné působení, rychle začal výzkum mnoha dalších podobných mikroorganismů, zda také nemohou být zdrojem jiných antiinfekčně působících látek. Již do roku 1950 byla takto objevena přirozená antibiotika chloromycetin, framycetin, chlorotetracyklin, cefalosporin, neomycin, ale i další. V roce 1952 vědecký pracovník firmy Lilly Research Laboratories McGuire izoloval z půdních vzorků z Filipin z houby *Streptomyces erythreus* nyní (*Saccharopolyspora erythraea*) další antibiotikum – erytromycin A. O další dva roky později již byla izolována a později i do praxe zavedena podobná přirozená antibiotika oleanomycin (v laboratořích Pfizer ze *Streptomyces antibioticus*) a spiramycin (v laboratořích Rhone Poulenc ze *Streptomyces ambofaciens*). Zkrátka byla poznána chemická struktura těchto přípravků, zjištěna jejich příbuznost a v roce 1954 Woodward navrhl jejich název makrolidy a definoval je: obsahují velký (makros) laktonový kruh se 14 nebo 16 atomů uhlíku, na něž jsou navázány hydroxylové, alkylové či aldehydické skupiny a na některé hydroxyly jsou navázány normální (deoxy-) nebo bazické (amino-) cukry. V sedmdesátých letech bylo již objeveno více než 70 přirozených makrolidových antibiotik, ale

z nověji poznanych jen josamycin a v Japonsku rosaramycin prošlo úspěšně laboratorními i klinickými testy a bylo zavedeno do klinické praxe. Ve veterinární a krmivářské praxi byly zavedeny a dosud se používají odlišné makrolidy, nejčastěji v roce 1961 objevený tylosin získaný ze *Streptomyces fradiae*.

Všechna makrolidová antibiotika (přirozená i semisyntetická) mají shodný mechanismus účinku na citlivé mikroorganismy: po průniku do bakteriální buňky zastavují proteosyntézu blokováním peptidové vazby na 50S subjednotce bakteriálního ribozomu; buňka proto není schopna syntetizovat potřebnou bílkovinu a hyne. Jde primárně o bakteriostatické působení. Makrolidy jsou málo toxické, rychle se vstřebávají ze zažívacího traktu, antimikrobně působí především na gram+ mikroby jakož i na bakterie bez buněčné stěny (mykoplazmy, chlamydie), menší účinnost mají na některé gram- mikroby. Dosahují podstatně vyšší koncentrace v tkáních než v plazmě, pronikají i do slz, málo do nitrooční komorové tekutiny, ale prakticky nepronikají do mozkomíšního moku. Některé jsou účinné i na atypická mykobakteria a parazity (toxoplazmy, plazmodia). I když účinnost vůči jednotlivým patogenům je u různých makrolidů rozdílná, rezistence je zkřížená a při jejím vzniku nelze nahradit jedno makrolidové antibiotikum jiným. K bakteriální rezistenci dochází nejčastěji změnou vazebného místa, enzymatickou modifikací antibiotika nebo změnou permeability buněčné

stěny (efluxem). Většina makrolidových antibiotik je metabolizována v játrech a dílem reabsorbována (enterohepatální cirkulace) a je vyloučena biliární exkrecí do střeva. Pouze klaritromycin má antibioticky účinný 14-hydroxymetabolit a až 40 % tohoto antibiotika je vyloučeno močí. Metabolizace většiny makrolidů se 14ti členým řetězcem probíhá prostřednictvím cytochromu P 450. Proto u léků, které podléhají metabolizaci v játrech shodným způsobem, je třeba opatrnosti při terapii některými makrolidy, aby nedocházelo k interakcím. Platí to zvláště o erytromycinu, který prodlužuje biologický poločas teofylinu, warfarinu, levostatinu, karbazepimu a zvyšuje biologickou dostupnost digoxinu. Při podání ergotaminových přípravků může dojít k perifernímu vazospazmu.

Z přirozených makrolidů byl do nedávna nejčastěji používán erytromycin. Měl však poměrně nevýhodnou farmakokinetiku, musel se podávat 3x nebo i 4x denně, byl zvláště dětmi špatně snášen a pro špatnou rozpustnost ve vodě byl nevhodný pro parenterální aplikaci. Proto poměrně brzy byla snaha o přípravu modifikovaných přípravků erytromycinu, které by tyto nepříznivé vlastnosti zlepšily. Na některý z cukrů byl navázán ester, čímž vznikly tzv. „prodrugs“, které sice byly in vitro neúčinné, ale působením enzymů v zažívacím traktu nebo v krvi se uvolnilo účinné antibiotikum. Tyto přípravky měly lepší snášenlivost při podání p. o., jiné umožňovaly i v. podání. Ovšem i tyto nové lékové formy

erytromycinu bylo nutno podávat v poměrně vysokých dávkách kolem 30 mg/kg/den rozděleně po šesti nebo osmi hodinách a trvalo nebezpečí interference s mnoha často ordinovanými léky. Aby se snížila potřebná denní dávka a prodloužil interval podávání antibiotika, v laboratořích mnoha farmaceutických firem biochemici již v 70. a 80. letech modifikovali chemickou strukturu erytromycinu navazováním různých radikálů do laktonového řetězce. Takovým způsobem bylo připraveno více nových semisyntetických makrolidů, z nichž však jen některé byly postupně zaváděny do léčebné praxe. Výhodné vlastnosti této tzv. II. generace makrolidových antibiotik vedly k postupnému vyřazení erytromycinu z běžné ambulantní praxe. Toto antibiotikum však zůstává standardem při mikrobiologickém stanovování citlivosti či rezistence na makrolidová antibiotika. Již koncem sedmdesátých let byl ve firmě Taisho Pharmaceutical metylací hydroxylové skupiny v pozici C6 erytromycinu A připraven nový přípravek, který byl v Japonsku patentován kolem roku 1980 a na trh byl uveden v roce 1991 pod názvem Clarith. Americká firma Abbott získala již 1985 od firmy Taisho mezinárodní prodejní práva na toto antibiotikum, které po schválení FDA bylo na americký trh uvedeno 1991 pod názvem Biaxin. V roce 1980 byl chorvatskými vědci firmy Pliva při Beckmannově restrukturalizaci vložen dusík do pozice C8a erytromycinového vzorce, čímž vznikl první azalid – azitromycin, který byl patentován roku 1981. V roce 1986 firmy Pliva a Pfizer uzavřely smlouvu, podle níž Pliva distribuovala od roku 1988 ve střední a východní Evropě tento přípravek pod názvem Sumamed a Pfizer v USA a v ostatním světě s názvem Zithromax. V laboratořích firmy Hoechst Uclaf byl připraven metyloxim erytromycinu A, který byl v roce 1987 registrován pod názvem roxithromycin. Všechny tři uvedené semisyntetické makrolidy jsou již jako generika vyráběna více světovými farmaceutickými firmami pod různými názvy. Poslední modifikací jádra erytromycinu A jsou ketolidy, u nichž v laktonovém kruhu v pozici C3 je nahrazen cukr kladinóza ketonovou vazbou. Pracovníci firmy Hoechst Marion Roussel (HMR) – nyní Sanofi Aventis – modifikovali strukturu dalšími postranními řetězci, čímž vznikl první klinicky výhodný přípravek telitromycin, vyráběný v tabletách pod názvem Ketek.

Semisyntetické makrolidy mají řadu předností před původním erytromycinem: při poloviční až třetinové dávce je shodná nebo i vyšší účinnost na citlivé mikroby, podávají se jen dvakrát

nebo i jen jednou denně, jsou dobře snášeny zažívacím traktem a mají mnohem méně interakcí s dalšími léky. Nejčastějšími nežádoucími příznaky jsou zažívací potíže, řídké stolice, bolest břicha. Kontraindikací je nesnášenlivost kteréhokoliv makrolidu a myasthenia gravis. Opatrnost je nezbytná při současné léčbě přípravky, které jsou shodným mechanismem metabolizovány játry, u nemocných se závažným onemocněním ledvin a jater a s bradykardií.

Jsou určeny především pro p.o. léčbu ambulantních pacientů – dospělých i dětí – a vyrábějí se ve formě tablet, kapslí, sirupu, ale klaritromycin a azitromycin i pro nitrožilní podání. V posledních letech byly připraveny i nové lékové formy, jako klaritromycin SR, tj. s řízeným uvolňováním, který umožňuje aplikaci jen jednou denně, či azitromycin 2g suspenze umožňující jednorázovou léčbu běžných bakteriálních infekcí. Z přirozených makrolidů zůstává na našem trhu, a stále je hojně předepisován spiramycin. Indikací pro všechna makrolidová antibiotika jsou nejčastěji bakteriální infekce dýchacích cest způsobené citlivými typickými i atypickými mikroby, jako jsou tonzilofaryngitidy, akutní ataky chronických bronchitid, otitidy, sinusitidy, černý kašel i pneumonie. Vedle uvedených indikací mají některé makrolidy doporučené i speciální indikace: spiramycin je zvláště vhodný při infekcích v orofaciální oblasti, je lékem volby při prevenci i léčbě toxoplazmózy v těhotenství a v kombinaci se sulfadiazinem a pyrimetaminem při kongenitální toxoplazmóze novorozenců; klaritromycin v kombinaci s inhibitory protonové pumpy a amoxicilinem při žaludečním nebo dvanácterníkovém vředu k eradikaci *Helicobacter pylori*, při atypických mykobakteriózách (*Mycobacterium avium* a *M. fortuitum*) v kombinaci s ethambutolem a azitromycinem při urogenitálních infekcích způsobených *Chlamydia trachomatis*, kočičím škrábnutím, v prevenci malárie i střevních infekcích způsobených gramnegativními patogeny. V posledních letech bylo v četných zahraničních publikacích potvrzeno, že imunomodulační působení klaritromycinu a azitromycinu v subterapeutických dávkách aplikovaných po týdny i měsíce u pacientů s chronickými chorobami dýchacích cest (cystická fibróza, CHOPN, panbronchitida, chronická sinusitida) vede ke zmírnění zánětlivých změn. U těchto nemocných došlo již po několika týdnech léčby k výraznému ústupu potíží a zlepšení životních podmínek.

Makrolidová antibiotika jsou jistě vynikajícími a potřebnými léky v ambulantní praxi, ale jejich dobrá snášenlivost a snadná aplikace nových

přípravků vedla brzy k značnému zvýšení jejich preskripce, a to mnohdy v nesprávných indikacích, především při virových nákazách horních dýchacích cest, jakož i při infekcích způsobených *Streptococcus pyogenes* (akutní tonzilitidy), při nichž je lékem volby penicilin. Tam, kde docházelo k takovému zbytečnému předepisování nových makrolidů, docházelo rychle k narůstání rezistence pyogenních streptokoků. Stále platí, že u infekcí, u nichž je ověřená infekce gram+ koky – především *Str. pyogenes* a *Str. pneumoniae* – jsou lékem první volby penicilin a další betalaktamová antibiotika. Pokud nejsou z různých důvodů snášena nebo není vyloučena infekce atypickými patogeny, pak jsou správně indikována makrolidová antibiotika, a to v plné dávce a po nezbytně dlouhou dobu. Všechny tyto přípravky sice dosahují vyšší koncentrace v tkáních než v krevním séru, ale jejich kinetika je rozdílná, proto jsou také rozdílné dávky i dávkovací intervaly u jednotlivých přípravků. Aby došlo k uzdravení a eventuálně i k likvidaci patogenů, musí být účinná hladina těchto antiinfektiv v postižené tkáni po celou dobu léčby.

Proto vždy platí, že u infekcí způsobených typickými patogeny, má terapie spiramycinem, roxithromycinem i klaritromycinem trvat alespoň 7, lépe 10 dní, při infekcích atypickými původci aspoň 14 nebo lépe 21 dní. Azitromycin má odlišnou kinetiku, z krve se bílými krvinkami dostává velmi rychle do tkání, v nichž přetrvává v terapeutické hladině 4–5 dní. Proto při běžných nákazách je léčebná kúra pouze třídní (v tkáních přetrvává účinná koncentrace dalších 4–5 dní) a dle potřeby lze poté kúru opakovat.

V ČR jsou na trhu následující makrolidová antibiotika:

Spiramycin – originální přípravek je Rovamycine ve formě tablet po 500 a 1 000 mg (3 miliony I. U. = 1 g), 500 mg prášek pro přípravu infuze. Denní dávka u dospělých je 2–3 g rozděleně do dvou nebo tří porcí, denní dávku lze zvýšit až na 5 g; děti nad 20 kg 25–50 mg/kg každých 6–8 hodin.

Roxithromycin – originální přípravek Rulid již není u nás registrován, generika: Roxithromycin AL, Roxithromycin-Radiopharm tablety po 150 a 300 mg. Dospělí a děti s hmotností nad 45 kg 150–300 mg každých 12 hodin po jídle, děti s nižší hmotností 2x denně 25–75 mg.

Klaritromycin – originální přípravek Klacid, Klacid SR, generika: Fromilid, Klabax, Lekoklar, Clarithromycin-Radiopharm, Clarithromycin-Teva, Klarithromycin Merck. Klacid je ve všech lékových formách – tabl. 250 a 500 mg, SR 500 mg, prášek pro přípravu infuze 500 mg,

granula pro přípravu sirupu 125 a 250 mg/5 ml. Běžná dávka pro dospělé je 2× denně 500 mg p.o. nebo i.v., dávku lze zvýšit na dvojnásobek, podává se nezávisle na jídle, přípravek SR 500–1 000 mg jednou denně, děti pod 40 kg hmotnosti 7,5–10 mg/kg 2× denně.

Azitromycin – originální přípravek Sumamed Pliva, generika: Azitrox, Zitrocin. Lékové formy: tablety nebo kapsle po 125, 250 a 500 mg, prášek pro přípravu infuze. Azitromycin je vhodné podávat na lačno (1 hod před jídlem nebo 2 hod po jídle). Běžná dávka pro dospělé je p.o. i i.v. 500 mg jednou denně po 3 dny, v případě potřeby se po týdnu třídní kúra opakuje, děti s hmotností do 40 kg 10 mg/kg/den jednou denně.

Originální přípravek Zetamac Pfizer 2 g mikrokrystalinického prášku v originální nádobě se doplní 60 ml vody, vypije a udržuje terapeutickou hladinu v cílových tkáních po 10 dní.

Telitromycin – originální přípravek Ketek Sanofi Aventis, tabl. 400 mg, dospělí 800 mg jednou denně. Přípravek je účinný i na kmeny *S. pyogenes* a *S. pneumoniae*, které jsou rezistentní na penicilin i makrolidy. Indikací jsou komunitní pneumonie, akutní exacerbace chronických bronchitid, sinusitidy a tonzilofaryngitidy.

Závěr

Široké spektrum účinku na nejčastější bakteriální původce infekcí dýchacích cest, ale i působení na atypické patogeny při perorální léčbě,

jakož i dobrá snášenlivost, činí makrolidová antibiotika nepostradatelnými v ambulantní činnosti praktických lékařů pro dospělé i děti.

Literatura u autora

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

Emeritní profesor, I. infekční klinika
2. LF UK v Praze, FN Na Bulovce
Taussigova 1170/5, 182 00 Praha 8
jiri.havlik@vakcinace.cz

