

Makrolidy pro praxi

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

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

Makrolidová antibiotika jsou účinná na četné gram+ i gram- mikroby, jakož i na chlamydie a mykoplazmy, které jsou nejčastějšími původci infekcí dýchacích i močových cest. Denní dávky jsou poměrně nízké, podávají se v delších časových intervalech a jsou dobře snášeny dětmi i dospělými. Působí bakteriostaticky, jsou proto vhodné pro lehce až středně závažně probíhající nákazy. Protože se podávají vesměs p. o., jsou po betalaktamových antibioticích nejčastěji předepisovanými antiinfektivy v ambulantní praxi.

Klíčová slova: makrolidy přirozené, makrolidy semisyntetické, azalidy, ketolidy.

Macrolides for practice

Macrolide antibiotics are effective against numerous gram+ and gram- microbes as well as against chlamydia and mycoplasmas, the most common agents causing respiratory and urinary tract infections. Daily doses are relatively low, administered at longer intervals, and well tolerated by both children and adults. Their action is bacteriostatic; therefore, they are suitable for mild to moderate infections. As mostly administered orally, macrolide antibiotics are only second to beta-lactam antibiotics as the most commonly prescribed anti-infective agents in ambulatory practice.

Key words: natural macrolides, semisynthetic macrolides, azalides, ketolides.

Med. Pro Praxi 2009; 6(6): 304–307

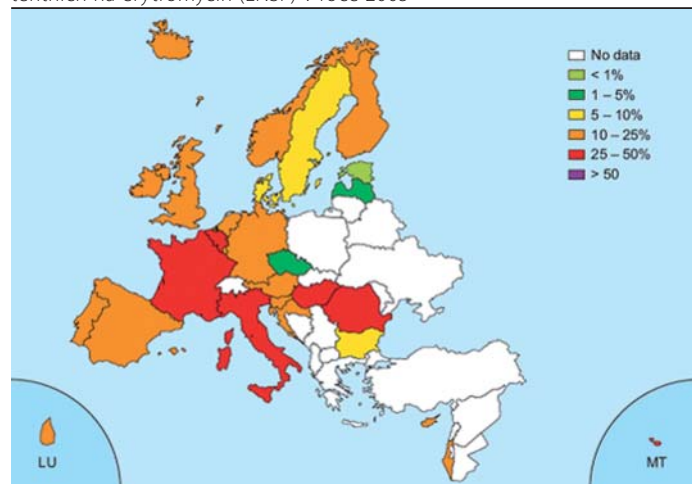
Přirozené makrolidy

Když v průběhu druhé světové války bylo zjištěno, že mohutně antimikrobně působící látka – penicilin – je produkována půdními mikroorganismy, obrátil se zájem farmaceutických biochemiků ke studiu různých druhů plísní, zda nevytvářejí jiné podobně účinné látky. V laboratořích na kultivačních mediích byla tato možnost ověřena a do roku 1955 bylo takto získáno několik desítek přirozených antibiotik, z nichž však jen zlomek byl použitelný pro léčebné účely. Některá byla v terapeuticky účinné dávce příliš toxická, získání jiných bylo technicky značně složité a ekonomicky náročné. Tak byly postupně objeveny streptomycin, chloramfenikol a tetracykliny. Teprve poté v roce 1952 izoloval McGuire z firmy Ely Lilly ze vzorků půdy z Filipín plíseň

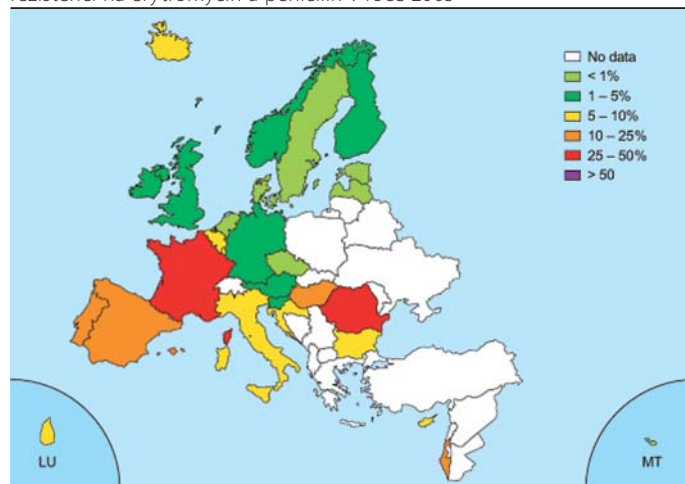
Streptomyces erythreus nyní *Sacharopolyspora erythrea*. Ta produkovala antimikrobní působek nazvaný erytromycin. Když byly do roku 1954 objeveny další podobně působící antibiotika (leukomycin, oleandomycin a spiramycin) a poznána jejich chemická struktura, navrhl pro ně Woodward název „makrolidy“. Mezi tato antibiotika se zařazují ta, která obsahují velké (makros = velký) laktonové jádro se 12–16 atomy uhlíku, na něž jsou navázány 1–3 cukry a alkylové nebo hydroxylové skupiny. Do roku 1972 byly získány další přirozené makrolidy dočasně nebo trvale zavedené do lékařské nebo veterinární praxe – tylosin, josamycin a v Japonsku midekamycin a rosaramycin. Princip účinku makrolidů spočívá v inhibici syntézy bílkoviny v bakteriální buňce vazbou na 50S subjednot-

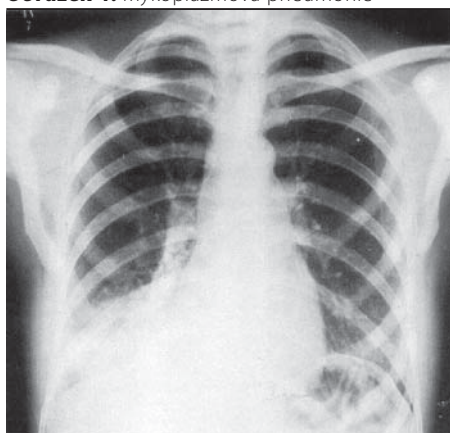
ku ribozomu. Jde o ireverzibilní vazbu, která vede k hromadění di- a tripeptidů v buňce, tím k neschopnosti další syntézy bílkoviny a buňka hyne. Účinek makrolidových antibiotik je závislý na přetrvávání terapeutické hladiny léku v séru nebo tkáních aspoň po polovinu délky dávkovacího intervalu. Hladiny v tkáních jsou vždy vyšší než v séru. Erytromycin byl první makrolid, který byl zaveden do lékařské praxe a byl také nejčastěji předepisován. Všechna makrolidová antibiotika mají shodný mechanismus účinku na citlivé mikroorganismy, podobné antibakteriální spektrum, ale i vznik rezistence. Rezistence je mezi jednotlivými makrolidovými antibiotiky zkřížená, takže nelze jedno nahradit jiným, i když je vůči určitému patogenu účinnější. Všechny makrolidové přípravky se dobře a rychle vstřebá-

Obrázek 1. *Streptococcus pneumoniae*: proporce invazivních lokalit rezistentních na erytromycin (ENSP) v roce 2005



Obrázek 2. *Streptococcus pneumoniae*: proporce invazivních lokalit s dvojitou rezistencí na erytromycin a penicilin v roce 2005



Obrázek 3. Erythema migrans na pravém lýtku (a), týž pacient osmý den (b)**Obrázek 4.** Mykoplazmová pneumonie**Obrázek 5.** Otitis media acuta

vají ze zažívacího traktu – jsou tedy určeny především pro ambulantní perorální léčbu – působí na citlivé bakterie bakteriostaticky, jsou výrazně účinná na četné gram+ mikroby (podobně jako penicilin), ale také na atypické patogeny, které nemají bakteriální stěnu; nepronikají hematoencefalickou bariérou, jsou málo toxická a jen zřídka dochází k nežádoucímu působení. Protože metabolismus makrolidů probíhá v játrech za účasti cytochromu P450 (CYP3A4), je jistou nevýhodou přirozených makrolidových antibio-

tik jejich interference s řadou běžně používaných léků (teofylin, digoxin, warfarin, metylprednisolon, ergotamin a léky prodlužujícími na EKG interval P–Q). Metabolizace těchto přípravků probíhá v játrech totiž na podobném principu, a proto u nich dochází ke snížení clearance nebo zvýšení resorpce, což nutí lékaře k opatrnosti při současné preskripci přirozeného makrolidu a některého z výše uvedených léků. V České republice byl nejčastěji předepisován erytromycin ve formě tablet i sirupu, dočasně josamycin

Obrázek 6. Sinusitis maxillaris I. sin

v pediatrické praxi jako sirup a stále je ordinován spiramycin ve všech lékových formách. Přirozené makrolidové přípravky se podávají 30–50 mg/kg/den rozděleně ve dvou až čtyřech dávkách po dobu 5–10 dní u lehce až středně závažně probíhajících bakteriálních nákaz nejčastěji dýchacích cest způsobených citlivými mikroby (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*). Při nálezích atypickými patogeny (*Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*) trvá léčba aspoň 14 dní. Terapie erytromycinem byla sice u správně indikovaných nemocných úspěšná, ale zvláště děti trpěly často nevolí a zvracením a nevýhodou byla poměrně velká dávka i nutné podávání v šesti- až osmihodinových intervalech. Spiramycin (Rovamycine) má méně interakcí než erytromycin a vedle uvedených indikací je lékem volby v profylaxi i léčbě toxoplazmózy těhotných a kongenitální toxoplazmózy novorozenců – případně v kombinaci se sulfadiazinem a pyrimetaminem; dále u nemocných po transplantaci ledvin na léčbě cyklosporinem. Je vhodným lékem při infekcích stomatologických, ale i při mastitidách. Je jednak ve formě tablet po 500 a 1 000 mg, 100 mg prášku pro přípravu infuze,

ve formě čípků i sirupu. Trvání léčby je aspoň 10 dní a běžná dávka je u dospělých 2–3 g denně rozděleně na dvě či tři porce, u dětí 12,5–25 mg/kg každých 6–8 hodin.

Semisyntetické makrolidy, azalidy a ketolidy

Aby se snížily potřebné dávky, zkrátil dávkovací interval a snížil se problém interakcí, byly od sedmdesátých let minulého století připraveny semisyntetické makrolidy (makrolidy II. generace). Biochemici modifikovali strukturu erytromycinu navázáním různých radikálů. Tyto nové přípravky byly postupně zaváděny po roce 1970 a jako první byl takto připraven roxitromycin, dále pak klaritromycin a vložením atomu dusíku do polohy 8 či 9 čtrnáctičetného laktónového kruhu vznikl první azalid – azitromycin. Kromě roxitromycinu jsou uvedené přípravky ve všech lékových formách, ale předepisují se především pro ambulantní pacienty, tedy pro terapii p. o. v tabletách nebo ve formě sirupu. Všechny uvedené preparáty jsou 2–4x účinnější než přirozené makrolidy a udržují terapeutickou hladinu v séru nebo tkáních déle, proto je možné je podávat jen dvakrát nebo i jen jednou denně. Méně často dochází k interakcím s jinými léky, nedochází k nežádoucím účinkům, a jsou proto dobře snášeny dospělými i dětmi. Z uvedených důvodů během krátké doby několikanásobně vzrostla spotřeba těchto nových přípravků. Bohužel ne vždy ve správných indikacích jako při virových nazofaryngitidách a dětských bronchitidách. Podobně nevhodné bylo i předepisování makrolidových antibiotik u infekcí vyvolaných pyogenními streptokoky, jako jsou anginy, spála, růže či impetigo. U těchto nákaz je lékem první volby vždy penicilin, na který u streptokoků nedochází ke snížení odolnosti, zatímco při častém používání makrolidů dochází u nich k narůstání rezistence, která v některých zemích dosáhla 40 i více procent. Také v ČR v některých oblastech byl *S. pyogenes* rezistentní k erytromycinu na 15 % i více. Aby se zabránilo narůstání rezistencí při nesprávném indikování antibiotik, vypracovala skupina odborníků doporučené postupy pro předepisování antibiotik. Tento postup se ukázal správný a v současné době se rezistence streptokoků a pneumokoků na erytromycin pohybuje v ČR kolem 5 %. Makrolidová antibiotika je proto vhodné při uvedených streptokokových infekcích předepisovat pouze u nemocných, kteří z jakýchkoliv důvodů penicilin nesnášejí. Současně je třeba upozornit, že při bakteriálních tonzilitidách (anginách) je vhodným lékem penicilin ať už injekční proka-

inpenicilin v běžných dávkách i. m., nebo p. o. V-penicilin v dvojnásobné běžné dávce po dobu 5–7 dní. Aminopeniciliny jsou zásadně nevhodné, neboť při podání u monocytární anginy dochází k horečnaté reakci s výsevem bohatého enantému. Makrolidová antibiotika jsou lékem první volby u infekcí způsobených atypickými mikroby, jako jsou mykoplazmy, chlamydie a další obtížně kultivovatelné bakterie. Jde o záněty horních, ale i dolních dýchacích cest, ale i o časté chlamydiové uretritidy u sexuálně aktivních osob. V těchto situacích jsou betalaktamová antibiotika neúčinná.

Roxitromycin byl v ČR první makrolid druhé generace zavedený do ambulantní praxe. Jde o metyloxim erytromycinu, který je na trhu pod názvy Rulid (tbl. 100, 150 a 300 mg) a Roxithromycin-Radiopharm (tbl. 150 a 300 mg). Přípravek je bezpečný i pro těhotné a pouze u nemocných s výrazně sníženou funkcí ledvin nebo jater je potřebné snížit dávku na polovinu. Ta je u jinak zdravých dospělých a dětí s hmotností nad 40 kg 150, lépe 300 mg každých 12 hodin nejlépe po jídle, u dětí s nižší tělesnou hmotností 2,5–5,0 mg/kg dvakrát denně. Nejčastěji předepisovaným makrolidem je klaritromycin, který byl připraven metylací hydroxylové skupiny na šestém uhlíku erytromycinové struktury a je v současné době vyráběn a dodáván několika farmaceutickými firmami pod různými názvy ve všech lékových formách: Klacid (tbl. 250 a 500 mg), Klacid SR – tj. s řízeným uvolňováním 500 mg, granule pro přípravu suspenze, v níž je po naředění v 5 ml 125 nebo 250 mg a prášek 500 mg pro přípravu infuzního roztoku pro i. v. aplikaci. Také generické přípravky Fromilid, Klabax, Clarithromycin-Radiopharm a Lekoklar se vyrábějí v lékových formách pro děti i dospělé. Běžná dávka klaritromycinu při lehce až středně závažných onemocněních je dvakrát denně 250–500 mg, i. v. infuze v trvání vždy 60 minut 500 mg ve 12hodinových intervalech, děti 7,5–10,0 mg/kg 2krát denně, přípravek s řízeným uvolňováním 500–1 000 mg jednou denně. Léčebná kúra trvá 7–10 dní, pokud jde o infekce dýchacích cest způsobené mykoplazmami nebo chlamydiemi aspoň 14 dnů. Klaritromycin není vhodný pro těhotné, ale je účinný v kombinacích s dalšími léky u pacientů s pozitivním nálezem *Helicobacter pylori*, u atypických mykobakterií a zkracuje dobu vylučování při přetrvávání pozitivitivity po kampylobakterových průjmech.

Koncem osmdesátých let minulého století byl v laboratořích firmy Pliva připraven opět modifikací erytromycinu azitromycin. Protože

ve své molekule obsahuje dusík, vyvíjí novou skupinu tzv. azalidů. Je dobře snášen dospělými i dětmi, minimálně interferuje s dalšími léky a relativní kontraindikací je jen těhotenství a kojení. Na rozdíl od makrolidů má zcela odlišnou kinetiku. Po podání p. o. nalačno se velmi rychle vstřebává, ale prakticky nevytváří měřitelnou hladinu v krvi, ale koncentruje se v leukocytech. Jímí se dostává do tkání (s výjimkou CNS), v nichž vytváří i více než padesátinásobně vyšší hladiny než v krevním séru. V tkáních přetrvává azitromycin v účinných koncentracích 3–5 dnů, což umožňuje jen třídní léčbu citlivých bakteriálních infekcí při podávání 0,5 g jednou denně. U dětí je dávka 10 mg/kg/den jednou denně. Biologický poločas je 60 hodin. Azitromycin je postupně uvolňován z tkání a asi polovina přípravku je vyloučena v nezměněné formě žlučí, zbytek je v játrech transformován a opět vyloučen žlučí. Originální přípravek je Sumamed, generické přípravky jsou např. Azitrox a Zitrocin a jsou ve formě kapslí (125 mg), tablet (250 a 500 mg), pro dětské pacienty ve formě prášku pro přípravu sirupu (100 a 200 mg v 5 ml), a 500 mg v prášku pro přípravu infuzního roztoku. Spektrum účinnosti azitromycinu je prakticky shodné jako u ostatních makrolidů, má vyšší účinnost na gram- mikroby a jednorázové podání je lékem volby při chlamydiových uretritidách. V lednu 2010 má být na náš trh uveden nový přípravek firmy Pfizer Zetamac, což je mikrokryštalický azitromycin, který se podává p. o. jednorázově 2 g a udrží v tkáních terapeutickou hladinu 10 a více dní.

Poslední připravenou podskupinou makrolidů jsou ketolidy. Ve struktuře erytromycinu byl v pozici C3 vypuštěn cukr (kladínóza) a nahrazen ketonovou vazbou. Získaný přípravek pro p. o. terapii má vyšší účinnost než ostatní makrolidy a nižší pravděpodobnost vzniku rezistence – je však dražší. Vyrábí se tablety po 400 mg. Podává se jednou denně 800 mg. Klinické zkušenosti jsou zatím omezené. V ČR nejsou ketolidy registrovány.

Závěr

Makrolidová antibiotika mají poměrně široké spektrum působení na řadu gram+ i gram- mikroby, ale také na špatně kultivovatelné patogeny, na něž jsou betalaktamová antibiotika neúčinná. Podávají se především perorálně. Jsou dobře snášena všemi věkovými skupinami a novější přípravky jen minimálně interferují s dalšími léky. Podávají se denně poměrně malé dávky v intervalech 8–12 hodin nebo i jen jednou denně. Působí bakteriostaticky, proto jsou vhodné pro léčbu lehce až středně těžce probíhajících

nákaz způsobených citlivými mikroby. Z těchto důvodů jsou makrolidová antibiotika důležitou součástí ambulantní antibiotické léčby.

Literatura

1. Příborský J. Makrolidy. Praha: Maxdorf, 2001: 1–107 s.
2. Bryskier A, Butzler J-P. Macrolides. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RS. Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. Churchill Livingstone, 2003: 310–325.
3. Havlík J. Makrolidová antibiotika v pediatrické praxi. *Pediatric pro praxi* 2009; 10(2): 76–79.
4. Urbášková P, Marešová V, Jindrák V, et al. Konzensus používání antibiotik: II. Makrolidová antibiotika. *Practicus* 2004; 3(2): 28–34.
5. Sechser T, Filipová H. Klinická farmakologie makrolidových antibiotik. *Causa Subita* 2001; 4(1): 44–46.
6. Jindrák V, Henišová J, Vaniš V, et al. Rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu jako regionální problém. *KMIL* 1999; 5: 237–243.
7. Havlík J. Makrolidová antibiotika – minulost, přítomnost i budoucnost. *KMIL* 1999; 7: 216–227.

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

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

