

Makrolidų vaidmuo gydant plaučių ligas

Guoda Pilkauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: makrolidai, kvėpavimo takų infekcijos.

Santrauka. Makrolidai yra grupė antibiotikų, kurie veikia gramteigiamas bakterijas ir yra efektyvūs gydant mikoplazmų, chlamidijų bei *Legionella pneumophila* sukeltas ligas. Naujos kartos makrolidai, kaip antai azitromicinas, klaritromicinas, yra mažiau toksiški ir efektyvūs gydant kvėpavimo takų infekcijas. Atipiniai sukėlėjai makrolidams atsparūs retai, todėl, laiku skyrus gydymą, klinikinės nesėkmės retos. Nors seniai žinoma, kad makrolidams būdingos imunomoduliuojamosios savybės, iki šiol nepakanka įrodymų, kad kasdienėje klinikinėje praktikoje būtų rekomenduojamas ilgalaikis šių vaistų vartojimas gydant lėtines plaučių ligas.

Klinikinė situacija. 40 metų vyras skundžiasi karščiavimu iki 39,7° C, kosuliu, iškosėja šiek tiek skreplių, dūsta bet kokio fizinio krūvio metu. Simptomai prasidėjo prieš dvi dienas. Pacientas nerūko, anksčiau jokiais plaučių ligomis nesirgo, tačiau prieš savaitę sugrįžo iš poilsinės kelionės Ispanijoje. Nustatytas sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi. Auskultuojant plaučius, girdėti drėgni karkalai, o kraujyje nustatyti padidėję uždegimo rodikliai. Turbūt bet kuris pulmonologas pirmiausia įtartų *Legionella pneumophila* sukeltą plaučių uždegimą, būtinai atliktų krūtinės ląstos rentgenogramą ir neatidėliotinai skirtų makrolidų grupės antibiotiką, net ir nesant galimybės atlikti legionelės antígeno šlapime tyrimo. Nors plaučių uždegimo diagnostika nesudėtinga, o antibakterinį gydymą rekomenduojama pradėti empiriškai ir kuo skubiau, tačiau Lietuvoje kasmet pasitaiko mirčių dėl nesėkmingai gydyto *Legionella pneumophila* sukulto plaučių uždegimo. Šiuo atveju laiku paskirti makrolidai gali nulemti ligos baigtį.

Antibiotikų makrolidų poveikio spektras yra platesnis nei penicilinų: jie veikia *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*, bet poveikis neženklus, ir šių sukėlėjų sukeltų infekcijų pradėti gydyti makrolidais nerekomenduojama [1, 2]. Beta hemoliziniai streptokokai, pneumokokai, stafilokokai ir enterokokai dažnai yra jautrūs makrolidams. Makrolidai retai sukelia alergines reakcijas, o būtent dėl jų neretai tenka vengti gydymo beta laktaminiais antibiotikais. Pagal Lietuvoje galiojančias 2006 metais patvirtintas Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, naujos kartos geriamieji makrolidai (azitromicinas, klaritromicinas, roksitromicinas) rekomenduojami empiriniam ambulatoriniam visuomenėje įgytos pneumonijos gydymui, jeigu pacientas netoleruoja amoksiciklino ar tetraciklino, esant alergijai beta laktaminiais antibiotikams ar aplinkoje cirkuliuojant *Streptococcus pneumoniae* padermėms, atsparioms pirmos

eilės vaistams [2]. Būtent šie makrolidai mažiau toksiški bei pasižymi geresnėmis farmakokinetinėmis savybėmis už eritromiciną. Plačiausiai makrolidai vartojami atipinių sukėlėjų sukeltai pneumonijai gydyti. *Mycoplasma pneumoniae* ir *Chlamydia pneumoniae* paprastai sukelia nesunkias infekcijas, kurios gydomos ambulatoriškai. Šių mikroorganizmų sukeltų ligų diagnostikai svarbūs klinikiniai požymiai, o serologiniai tyrimai nustatant specifinius antikūnus vertingesni epidemiologijai, o ne praktikoje [3]. M klasės imunoglobulinai susiformuoja tik 7–10 dienomis. Tikslėniu įrodymu laikomas porinių serumų tyrimas, kai nustatomas G klasės imunoglobulinas (IgG) pirmą ligos savaitę ir po 2–6 savaičių. Keturis kartus padidėjęs IgG titras leidžia patvirtinti diagnozę [2]. Atipiniai sukėlėjai makrolidams atsparūs retai (tik apie 3 proc.), todėl, laiku skyrus gydymą, klinikinės nesėkmės yra retos [3, 4]. 2011 metų duomenimis, *Mycoplasma pneumoniae* atsparumas makrolidams Japonijoje ženkliai padidėjo, todėl ir Europoje reikia tyrimų iš naujo įvertinti šio atipinio sukėlėjo jautrumui [5].

Visiškai kitokia klinikinė raiška būdinga *Legionella pneumophila* sukeltoms ligoms. Būtent šis sukėlėjas yra dažnas sunkios pneumonijos kaltininkas arba palydovas. Europos respiratologų sąjungos 2011 metai paskelbtose rekomendacijose rašoma, kad *Legionella pneumophila* I serogrupės antígeno šlapime nustatymo tyrimas turi būti atliktas pacientams, kurie yra hospitalizuoti dėl sunkios ligos, ir tiems, kuriems liga gali būti įtarta kliniškai ar epidemiologiškai [3]. Jei tyrimo atsakymas neigiamas, legioneliozės tikimybė mažesnė, bet liga negali būti paneigta. Pagal šias rekomendacijas, pacientams, kurie yra hospitalizuoti dėl plaučių uždegimo, antibakterinis gydymas turi būti pradėtas kuo skubiau – rekomenduojama skirti penicilinų grupės ir makrolidų derinį, renkantis naujos kartos makrolidus [3]. Jeigu nustatyta *Legionella spp.*

infekcija, rekomendacijose minima, kad pirmenybė turėtų būti teikiama azitromicinui [3].

Vis dar diskutuojama, ar pneumokokų sukeltam plaučių uždegimui gydyti vertėtų skirti vieną antibiotiką ar jų derinį. Makrolidų ir beta laktaminių antibiotikų derinio poveikis tikriausiai yra daugialypis: naikinami atipiniai patogenai, kurie nebuvo identifikuoti kaip infekcijos sukėlėjai, veikiamos atsparios mikroorganizmų padermės, abu antibiotikai sustiprina vienas kito poveikį ir pasireiškia imunomoduliuojamosios makrolidų savybės. Būtent makrolidai išsiskiria iš kitų antibiotikų tuo, kad mažesnė nei minimali inhibicinė jų koncentracija sumažina pneumolizino gamybą net ir esant makrolidams atsparioms *Streptococcus pneumoniae* padermėms [6].

Makrolidų poveikis priklauso nuo vaisto dozės ir laiko, bet jų veikimo mechanizmai iki šiol nėra aiškūs. *In vitro* ir *in vitro* tyrimai patvirtino jų imunomoduliuojamąjį ir antiinfekcinį veikimą mažinant kvėpavimo takų ligų paūmėjimų tikimybę sergant astma, bronhektazėmis, cistine fibroze, kriptogenine organizuojančia pneumonija [1]. Apie makrolidų naudingą poveikį sergant astma diskutuojama apie 50 metų [7]. Žinia, makrolidai antibakteriškai veikia *Mycoplasma pneumoniae* ir *Chlamydomphila pneumoniae*, o šie sukėlėjai dažnai aptinkami astmos paūmėjimų metu [8].

Vis plačiau tyrinėjamos makrolidų imunomoduliuojamosios savybės. Jau ne viename klinikiniame tyrime nustatyta, kad mažesnės makrolidų dozės nei vartojamos gydant kvėpavimo takų infekcijas sumažina bronchų hiperreaktyvumą sergant astma [7–9]. Manoma, kad tokios dozės slopina uždegimo citokinų gamybą, neutrofilų migraciją ir gleivių hipersekreciją. Kol kas ilgalaikis gydymas makrolidais į gydymo rekomendacijas neįtrauktas, nes stinga įrodymų. Neseniai baigtas daugiacentris atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas dvigubai aklas tyrimas AZISAST (angl. *AZithromycine in Severe ASThma study*, žr. www.clinicaltrials.gov), kurio metu tiriamieji vartojo arba azitromicino 250 mg tris kartus per savaitę, arba placebo. Duomenys dar analizuojami, todėl galima tik spėlioti, ar ateityje azitromicinas ras vietą ir sunkios astmos gydymo algoritme.

THE ROLE OF MACROLIDES IN TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES

GUODA PILKAUSKAITĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: macrolides, respiratory infections.

Summary. Antibiotic macrolides are used for treatment of infections caused by gram-positive bacteria as well as mycoplasma, chlamydia and even Legionella pneumophila. Noemacrolides such as azithromycin, clarithromycin are less toxic and effective in treatment of respiratory infections. Among "atypicals" antibiotic resistance is rare and very seldom responsible for clinical failures. Though immunomodulatory effects of macrolides are known for many years, there is still a lack of evidence to implement them in everyday clinical practice for treatment of chronic respiratory diseases.

LITERATŪRA

1. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(5): 479-503.
2. Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (Lietuvos pulmonologų sutarimas). Sudarytojas R. Sakalauskas. Kaunas, 2006.
3. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract Infections - Full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl. 6): E1-E59.
4. Dumke R, von BH, Luck PC, Jacobs E. Occurrence of macrolideresistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 613-616.
5. Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:348-350.
6. Anderson R, Steel HC, Cockeran R et al. Comparison of the effects of macrolides, amoxicillin, ceftriaxone, doxycycline, tobramycin and fluoroquinolones, on the production of pneumolysin by *Streptococcus pneumoniae* in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1155-1158.
7. Good JT Jr, Rollins DR, Martin RJ. Macrolides in the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18(1): 76-84.
8. Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, Graziadei G, Brambilla AM, Aliberti S, Pappalètera M, Tantardini F, Blasi F. Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydomphila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respir Res.* 2008; 9: 48.
9. Coeman M, van Durme Y, Bauters F, Deschepper E, Demedts I, Smeets P, Joos G, Brusselle G. Neomacrolides in the treatment of patients with severe asthma and/or bronchiectasis: a retrospective observational study. *Ther Adv Respir Dis.* 2011; 5(6): 377-86.