

# Apatinių kvėpavimo takų ligų gydymas klaritromicinu

Greta Dvareckaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** makrolidai, klaritromicinas, visuomenėje įgyta pneumonija, atipinė pneumonija.

**Santrauka.** Makrolidai dažnai įtraukiami į pneumonijos gydymo gaires. Jie veikia daugumą visuomenėje įgytos ar atipinės pneumonijos sukėlėjų. Prie palankaus makrolidų poveikio prisideda ir tai, kad jie gali sumažinti uždegimo reakcijų sunkumą. Klaritromicinas – vienas iš naujesnių makrolidų, pasižymintis gera skvarba į plaučių epitelio gleivinės skystį. Jo antimikrobinį poveikį sustiprina 14-hidroksi metabolitas, susiformavęs pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu.

Makrolidai – antibiotikai, kurie veikia jungdamiesi prie ribosomų ir blokuodami baltymų sintezę [1]. Pirmasis iš jų, pritaikytas klinikinėje praktikoje, buvo eritromicinas: dėl panašaus į penicilino veikimo spektro jis kaip alternatyva buvo skiriamas pacientams, alergiškiems beta laktaminiams antibiotikams.

Makrolidai dažnai įtraukiami į pneumonijos gydymo gaires [2]. Jie vartojami atipinei pneumonijai, sukeltai *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, taip pat *Legionella pneumophila* pneumonijai, gydyti. Makrolidai veikia daugelį pagrindinių patogenų, sukeliančių VĮP, įskaitant *Streptococcus pneumoniae* [2]. Nors *S. pneumoniae* vis dar tebėra pagrindinis VĮP sukėlėjas, vis daugiau dėmesio kreipiama ir į *Legionella spp* ir *Chlamydia pneumoniae* [2a]. Makrolidai eritromicinas bei diritromicinas nestipriai veikia ir *H. influenzae*, o klaritromicino veikimas aktyvesnis [2b].

## GYDYMO MAKROLIDAIŠ REKOMENDACIJOS

2009 m. paskelbtose *British Thoracic Society* rekomendacijose suaugusiųjų VĮP gydyti makrolidai rekomenduojami šiais atvejais:

- Ambulatoriniam VĮP gydymui:
  - kai pacientas alergiškas penicilinams (rekomenduojamas geriamasis klaritromicinas);
- Empiriniam nesunkios VĮP gydymui ligoninėje:
  - kai yra kontraindikacijų vartoti geriamuosius antibiotikus rekomenduojama rinktis intraveninę amoksiciliną arba benzilpeniciliną, arba klaritromiciną;
- Empiriniam vidutinio sunkumo VĮP gydymui ligoninėje:
  - rekomenduojamas geriamasis amoksicilinas kartu su geriamuoju klaritromicinu arba intraveni-

nės abiejų antibiotikų formos;

- monoterapija makrolidu gali būti tinkama pacientams, kuriems nebuvo veiksmingas adekvatus amoksicilino kursas prieš hospitalizavimą [3] (kai veiksmingumą sunku įvertinti, rekomenduojama gydyti antibiotikų deriniu);
- kai yra kontraindikacijų vartoti geriamuosius antibiotikus rekomenduojama rinktis intraveninę amoksiciliną arba benzilpeniciliną, arba klaritromiciną [3].
- Sunkios VĮP gydymui ligoninėje:
  - rekomenduojamas intraveninis gydymas plataus spektro beta laktamazei atspariu antibiotiku, kartu su klaritromicinu (Lietuvoje yra vienintelė intraveninio makrolido forma – *Klacid I.V.* 500 mg milteliai infuziniam tirpalui);
  - penicilinams alergiškiems pacientams vietoj koamoksiklavo gali būti skiriama II ar III kartos cefalosporinų kartu su klaritromicinu.
- Sunkios legionelinės pneumonijos gydymui kartu su fluorochinolonu pirmas kelias dienas galima skirti makrolidą, tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad chinoloną vartojant kartu su makrolidu yra nedidelė širdies elektrofiziologinių sutrikimų rizika [3].

Panašios yra ir 2006 m. Lietuvos pulmonologų susitarimu patvirtintos gydymo makrolidais rekomendacijos [24]. Ambulatoriniam VĮP gydymui makrolidai, ypač naujos kartos (klaritromicinas), pasižymintys mažesniu toksiškumu bei geresnėmis farmakokinetinėmis savybėmis už eritromiciną, skirtini, kai netoleruojamas pirmos eilės vaistas (amoksicilinas). Etiotropiniam VĮP gydymui makrolidų skiriama, kai nustatyti sukėlėjai yra *Legionella spp*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* [24]. Empirinį nelengva pneumonija sergančio paciento gydymą vidaus ligų ar pulmonologijos skyriuje rekomenduojama pradė-

ti beta laktaminiu antibiotiku. Makrolidą siūloma pridėti tik esant papildomoms indikacijoms (didelės rizikos pacientams bei esant sunkios pneumonijos kriterijams (*L. pneumophila* tikimybė) [24]. Sunkios VĮP gydymui ligoninėje, nesant *Pseudomona aeruginosa* rizikos veiksnių, makrolidas gali būti skiriamas su neantipseudomoniniu cefalosporinu [24].

### UŽDEGIMĄ SLOPINANČIOS IR IMUNOMODULIUOJANČIOS MAKROLIDŲ SAVYBĖS

Prie palankaus poveikio prisideda ir tai, kad makrolidai gali sumažinti uždegimo reakcijų sunkumą [13, 14, 15]. Nustatyta, kad klindamicinas ir eritromicinas, slopindami bakterijų baltymų gamybą, pagerina po gripo išsivysčiusios pneumokokinės pneumonijos baigtį ir sumažina plaučių uždegimą [16]. Jie gali sumažinti mikrobinių mediatorių, skatinančių uždegimo reakciją, sintezę [16]. Keletu tyrimų įrodyta, kad kartu su beta laktaminiu antibiotiku vartojamas makrolidas VĮP atvejais padeda sumažinti mirtinumą ir sutrumpinti hospitalizavimą [17]. Tyrėjai mano, kad makrolidų veiksmingumą lemia tiesioginis antibakterinis poveikis atipiniams pneumonijos sukėlėjams ir uždegimą slopinantis poveikis [17].

Be tiesioginio antibakterinio poveikio, makrolidams būdingos imunomoduliuojamosios savybės [18, 19, 20]. Makrolidai gali slopinti uždegimą keliais būdais [18]. Keletas makrolidinių antibiotikų, įskaitant ir klaritromiciną, slopina deguonies atsipalaidavimą ir neutrofilų chemotaksį [18]. Makrolidai slopina sintezę ir/ar sekreciją uždegimą skatinančių citokinų, įskaitant interleukiną (IL)-1, IL-6, IL-8, alfa tumoro nekrozės faktorių (TNF- $\alpha$ ) ir žmogaus monocitų interferoną. Kai šių citokinų pasigamina mažiau, vietinės ir sisteminės uždegimo reakcijos būna silpnesnės. Nors uždegimo proceso slopinimas tiesiogiai neprisideda prie bakterijų sunaikinimo, bet greičiau regresuoja simptomai. Nustatyta, kad eritromicinas sumažina chemotaksinį eozinofilų aktyvumą ir IL-8 atsipalaidavimą iš eozinofilų. Tai galėtų paaiškinti papildomą palankų makrolidų poveikį gydant alergines kvėpavimo takų ligas [2]. Makrolidai sumažina patogenų adherentiškumą prie organizmo vidinių paviršių, trikdo virulentiškumo faktorių raišką [18]. Klaritromicinas mažina skreplių gamybą ir elastingumą, taip pat pūlingų gleivių gamybą esant pūliniam rinitui [20]. Visi šie efektai padeda palengvinti kvėpavimo takų simptomus, o skreplių ir gleivių sekrecijos slopinimas sumažina bakterijų sklidimą aplinkoje [2]. Eritromicinas, klaritromicinas ir azitromicinas jau buvo vartojami uždegimui slopinti, ypač difuzinio panbronchiolito atvejais [21]. Dėl tokio poveikio gydyti makrolidais naudinga ir tais atvejais, kai pacientas užsikrėtęs makrolidams atsparia *P. aeruginosa* [22].

### KLARITROMICINO SAUGUMAS IR EFEKTYVUMAS ĮRODYTAS KLINIKINIAIS TYRIMAIS

Klaritromicinas (*Klacid*) – vienas iš naujesnių makrolidų, struktūriškai panašus į eritromiciną. Jo antimikrobinį poveikį sustiprina susiformavęs 14-hidroksi metabolitas. Kartu jie efektyviau veikia įprastinius ir

atipinius sukėlėjus: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ir atsparias penicilinui *Streptococcus pneumoniae* padermes. Įvairiose šalyse atlikta nemažai klinikinių tyrimų, kurių tikslas buvo įvertinti klaritromicino efektyvumą ir saugumą gydant kvėpavimo takų infekcijas.

Japonijoje 2010 m. buvo atliktas perspektyvusis daugiacentris kliniškas tyrimas, kuriame vertintas klaritromicino saugumas bei efektyvumas gydant suaugusiųjų atipinę pneumoniją [7]. Tyrimo duomenimis, klaritromicino efektyvumas gydant mikoplazminę pneumoniją buvo 96,8 proc., chlamidinė – 92,9 proc., o visoje atipinės pneumonijos grupėje, įskaitant ir superinfekcijos atvejus, – 96,0 proc. [7]. Šalutinio poveikio dažnumas – tik 3,4 proc. [7]. Dažniausi šalutiniai reiškiniai, nustatyti šiame tyrime: kepenų funkcijos sutrikimai (4 atvejai), alanininės aminotransferazės (ALT) koncentracijos kraujyje padidėjimas (2 atvejai), skausmas epigastriume (2 atvejai) [7]. Kitų tyrimų duomenimis, dažniausiai pasitaiko virškinamojo trakto sutrikimai: viduriavimas, pykinimas ir nemalonus skonis burnoje [7a].

Tyrime įvertintas ir dienų skaičius iki pasveikimo gydant klaritromicinu: mikoplazminė pneumonija buvo gydoma 10,4  $\pm$  4,4 dienų, chlamidinė – 12,1  $\pm$  6,1 (1 pav.) [7].

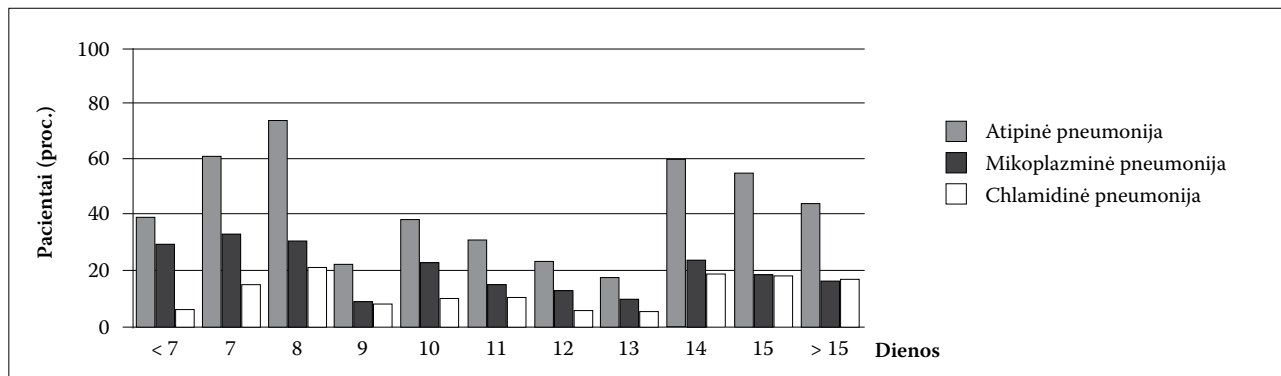
2007 m. R. Anderson ir kolegų atliktame tyrime tirtas klaritromicino poveikis bakterijos baltymų sintezei [10]. Klaritromicino koncentracija tyrimo metu buvo 0,1 mg/l. Baltymų sintezė sumažėjo statistiškai reikšmingai veikiant visas tris *S. pneumoniae* padermes (2 pav.) [10].

Kai kuriuose tyrimuose klaritromicinas buvo palygintas su kitais antibiotikais: azitromicinu, eritromicinu, amoksicilinu su klavulano rūgštimi. Remiantis visų tyrėjų duomenimis, klaritromicinas yra efektyvus ir saugus antibiotikas įvairioms suaugusiųjų kvėpavimo takų infekcinėms ligoms gydyti.

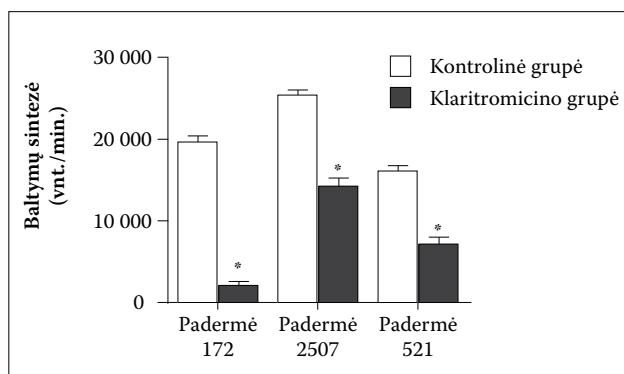
### KLARITROMICINO (KLACID) SKVARBA Į PLAČIŲ EPITELIO GLEIVINĖS SKYSTĮ

Pastaruoju metu vėl imta domėtis antimikrobinių vaistų ekspozicijos ir atsako santykiu [25]. Siekiant įvertinti vaisto antimikrobinį poveikį neląsteliniais patogenams pasiūlyta tirti plaučių epitelio gleivinės skystį (angl. *Epithelial lining fluid*, EGS). Makrolidai pasižymi gera skvarba į EGS. Jų koncentracijos EGS ir kraujo plazmoje santykis yra  $> 1$  [25]. Gydant tokios skvarbos antimikrobiniais vaistais rečiau pasitaiko nesėkmingo gydymo atvejų [25].

Dviejuose tyrimuose, vertinusuose vienkartinę klaritromicino dozę, nustatyta, kad po klaritromicino 200 ir 500 mg dozių išgėrimo koncentracija EGS išmatuojama tik 6 valandas [26, 27]. Keturiuose tyrimuose, vertinusuose kartotines greitai veikiančio klaritromicino dozes, nustatyta, kad geriant 500 mg dozę 2 kartus per parą vaisto koncentracija susidaro plazmoje ir plaučiuose [28, 29, 30, 31]. Vidutinė klaritromicino koncentracija EGS buvo tarp 20,46 ir 32,4 mg/ml po 4 valandų ir 15,1–48,6 mg/ml po 12 val. Koncentracija



1 pav. Gydomo klaritromicinu trukmė visoje atipinės pneumonijos grupėje sergant mikoplazmine ir chlamidine pneumonija



2 pav. Klaritromicino poveikis (0,1 mg/l) bakterijų baltymų sintezei lyginant tris *S. pneumoniae* padermes 172 (makrolidams jautrios); 2 507 ir 521 (makrolidams atsparios) [10].

plazmoje buvo 10–60 kartų mažesnė: 2,0–3,96 mg/ml po 4 valandų ir 0,8–1,22 mg/ml po 12 valandų. Šiuose keliuose tyrimuose nustatytos koncentracijos buvo panašios. Kraujo plazmoje bei EGS susidarė ir 14-hidroksiklaritromicino koncentracija: EGS ji buvo 1,2–15,09 mg/ml, plazmoje – 0,4–6,41 mg/ml, tačiau koncentracijų santykis buvo mažesnis nei klaritromicino. Viename tyrime įvertintas prailginto atpalaidavimo klaritromicino pasiskirstymas plaučiuose vartojant jį 1000 mg doze kartą per parą [32]. Po 5 dozių vidutinė klaritromicino koncentracija EGS buvo 11,50 mg/ml po 9 valandų ir 6,80 mg/ml po 24 valandų. Koncentracija išliko pastovi 24 valandų dozavimo laikotarpiu. Vidutinė koncentracija kraujo plazmoje buvo 2,22 mg/ml po 9 valandų ir 0,75 mg/ml po 24 valandų. Klaritromicino koncentracija alveoliniuose makrofaguose buvo 43–1087 mg/ml (vidutiniškai 303 mg/ml). Maksimalios koncentracijos plazmoje EGS ir alveoliniuose makrofaguose nustatytos po 9 valandų suvartojus prailginto veikimo vaistą.

LITERATŪRA

1. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-9.
2. T. M. File Jr, J.S.Tan International guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. The role of macrolides. *Drugs* 2003.
- 2a. A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and erythromycin stearate in community-acquired pneumonia. G. Anderson et al. *J. Antimicrob. Chemother.* (1991)
- 2b. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Peters DH et al. *Drugs*. 1992 Jul;44(1):117-64.

Šie tyrimai patvirtina koncepciją, kad didesnė koncentracija EGS prisideda prie stipresnio klaritromicino poveikio *S. pneumoniae* padermėms esant minimaliai inhibicinei koncentracija iki 8 mg/ml.

APIBENDRINIMAS

Makrolidai, ypač naujesnės kartos (pvz., klaritromicinas), yra veiksmingi, mažiau nepageidaujamų reakcijų sukeltantys antibiotikai, veikiantys daugumą visuomenėje įgytos pneumonijos sukėlėjų. Jie rekomenduojami įvairaus sunkumo VĮP gydyti. Be tiesioginio antibakterinio poveikio, jiems būdingos ir imunomoduliuojamosios savybės, kurios gali būti naudingos mažinant per stiprias vietines ir sistemes uždegimo reakcijas. Klinikiniai tyrimai patvirtina koncepciją, kad dėl didesnės koncentracijos EGS klaritromicinas veiksmingiau veikia *S. pneumoniae* padermes esant minimaliai inhibicinei koncentracija iki 8 mg/ml

LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASE TREATMENT WITH CLARITHROMYCIN

GRETA DVARECKAITĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCE

**Keywords:** macrolides, clarithromycin, community acquired pneumonia, atypical pneumonia.

**Summary.** Macrolides are frequently added to guidelines of pneumonia treatment. They have antimicrobial activity against variety of pathogens that cause community acquired and atypical pneumonia. Macrolides also have immunomodulating properties. Clarithromycin is one of the newer macrolides, which has good penetration to pulmonary epithelial lining fluid. Its antimicrobial properties are increased by its 14-hydroxy metabolite.

3. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009.
4. Community-Acquired Legionella Pneumonia: New Insights from the German Competence Network for Community Acquired Pneumonia Heike von Baum, Santiago Ewig et al. *CID* 2008;46 (1 May).
- 4a. Treatment of Legionnaires' disease. Amsden GW. *Drugs*. 2005;65(5):605-14.
5. Miyashita N, Fukano H, Mouri K, Fukuda M, Yoshida K, Kobayashi Y, et al. Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. *J Med Microbiol.* 2005;54:395-400.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 32) redakcijoje.