

Ambulatoriškai vartojamo azitromicino vaidmuo gydant visuomenėje įgytą pneumoniją

Rūta Nutautienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: visuomenėje įgyta pneumonija, gydymas, makrolidai, azitromicinas.

Santrauka. Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP) pasaulyje sergama gana dažnai, o jos sukėlėjas nustatomas rečiau nei 50 proc. atvejų, ambulatoriškai gydomiems pacientams dažniausiai net netiriamas. Remiantis tyrimų duomenimis ir rekomendacijomis, dažniausiai VĮP gydyti antibiotikų skiriama empiriškai, taigi jie turi veikti *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ir *Legionella pneumophila*.

Makrolidai, ypač naujos kartos (azitromicinas), yra mažiau toksiški ir geresnes farmakokinetines savybes turintys alternatyvūs vaistai, vartotini, kai pacientas netoleruoja pirmos eilės vaisto. Klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad trijų dienų trukmės gydymas azitromicinu yra efektyvus ir saugus gydant viršutinių bei apatinių kvėpavimo takų infekcines ligas kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP) pasaulyje sergama gana dažnai, vien JAV diagnozuojama 4 mln. pneumonijos atvejų per metus [1]. Stiprios ekonomikos šalyse mirtys nuo pneumonijos užima 5–6 vietą mirties priežasčių struktūroje [2].

Pneumonijos sukėlėjas nustatomas rečiau nei 50 proc. atvejų, o ambulatoriškai gydomiems pacientams dažniausiai ir netiriamas [3, 4]. Remiantis tyrimų duomenimis ir rekomendacijomis, dažniausiai VĮP gydyti antibiotikų skiriama empiriškai, taigi jie turi veikti *Streptococcus pneumoniae*, dažniausią sukėlėją, taip pat *Haemophilus influenzae*, pageidaujama, kad veiktų ir atipinius sukėlėjus (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ir *Legionella pneumophila*).

Lietuvoje priimtame pneumonijos gydymo sutarime rekomenduojama, kad empirinis antibiotikų pasirinkimas priklausytų nuo numanomo ligos sukėlėjo, paciento amžiaus, gretutinių ligų ir rizikos veiksnių bei pneumonijos sunkumo.

Lietuva priskiriama mažo *S. pneumoniae* atsparumo beta laktaminiams antibiotikams sričiai, todėl VĮP gydyti ambulatorinėmis sąlygomis šios grupės vaistai

turi būti pasirenkami pirmiausia. Makrolidų poveikis *H. influenzae* nėra pakankamas, nors jis ir veikia *M. pneumoniae*. Pažymėtina, kad *S. pneumoniae* atsparumas makrolidams vystosi daug dažniau negu beta laktaminiams antibiotikams. Mūsų šalies laboratorijų duomenimis, Lietuvoje išskiriamos *S. pneumoniae* padermės taip pat atsparesnės eritromicinui, o ne penicilinui.

Makrolidai, ypač naujos kartos (azitromicinas), yra mažiau toksiški, geresnių farmakokinetinių savybių nei eritromicinas, – jie alternatyvūs vaistai, vartotini kai netoleruojamas pirmaeilis vaistas [5].

KLINIKINĖ PROBLEMA – BAKTERIJŲ ATSPARUMAS ANTIBIOTIKAMS

Antibiotikų vartojimas ir su juo susijęs bakterijų atsparumas antibiotikams – labai aktualios ir dažnai medicinos spaudoje aptariamos temos. Pasaulyje didėja patogeninių bakterijų atsparumas dažniausiai vartojamiems antibakteriniams preparatams [6]. Daugelio tyrimų duomenys rodo, kad kuo daugiau

antibiotikų vartojama, tuo didesnis bakterijų atsparumas jiems. Per pastaruosius 40 metų literatūroje labai padaugėjo pranešimų apie penicilinui atsparias *Streptococcus pneumoniae* padermes. Kai kuriose šalyse nustatytas tokių pneumokokų dažnumas kelia didžiulį nerimą: pranešama, kad daugiau nei 80 proc. pneumokokų, išskirtų kai kuriose Vidurio ir Rytų Europos valstybėse [7], ir 25 proc. pneumokokų, išskirtų kai kuriuose Ispanijos gydymo centruose, yra atsparūs penicilinui [8].

Kalbant apie beta laktaminių antibiotikų farmakokinetiką, būtina paminėti didėjančią jų minimalią inhibicinę koncentraciją (MIK). Beta laktaminiai antibiotikai (penicilinai, cefalosporinai) sunkiai pereina per ląstelės sienelę [9]. Jų koncentracija neląsteliniame skystyje analogiška koncentracijai serume. Lyginant beta laktaminių antibiotikų mikroorganizmus slopinančią minimalią koncentraciją ir serumo koncentraciją, galima spėti apie gydymo *in vivo* veiksmingumą. Jei beta laktaminių antibiotikų koncentracija serume mažesnė už konkretų patogeną slopinančią minimalią koncentraciją, gydymas bus neveiksmingas. Ilgą laiką didėjančios mikroorganizmą slopinančios minimalios antibiotiko koncentracijos problema būdavo įveikiama paprasčiausiai didinant vaisto dozę: atradus peniciliną, gydymo kursui pakakdavo dešimčių tūkstančių veikimo vienetų, o dabar skiriami milijonai. Tačiau dozės negalima didinti be galo, todėl ši taktika didėjant MIK tampa nebe tokia efektyvi [10].

Nustatytas ir imunosupresinės būklės pacientų *S. pneumoniae* atsparumas makrolidams bei azalidams *in vitro*. Išskiriamos dvi atsparių padermių grupės: kai MIK 4–16 mg/l ir kai MIK > 128 mg/l (rečiau) [11]. Taip pat išskirti ir *Mycobacterium avium* kompleksai (MAK) AIDS sergantiems pacientams, kurių klaritromicino MIK > 32 mg/l [12].

Penicilinams ir pirmos kartos cefalosporinams atsparių mikroorganizmų iš tiesų daugėja. Pasak kelių tyrėjų, dėl palyginti nedidelės kai kurių makrolidų, ir ypač azalidų pogrupio atstovo azitromicino, koncentracijos serume padaugėjo publikacijų apie atsparumą minėtiems preparatams *in vitro*. Šis teiginys grindžiamas principu, jog maža koncentracija serume yra nepakankamai veikminga mikroorganizmo inhibicijai garantuoti, t. y. skatina atsparios populiacijos dauginimąsi [13, 14]. Kita hipotezė iškelia prielaidą, jog maža koncentracija serume taip pat gali būti gydymo nesėkmės bei padidėjusio sergamumo ir mirštamumo dėl nepakankamai efektyvaus bakterijų pašalinimo iš kraujotakos (bakteriemijos) priežastis. Įvertinus farmakokinetines ir farmakodinamines makrolidų savybes, tampa aišku, kad šios baimės nepagrįstos. Be abejo, MIK didėjimas *in vitro* turi būti vertinamas kaip perspėjimas, ypač kalbant apie kai kuriuos trumpo pusinės eliminacijos laiko makrolidus, tačiau tokių duomenų klinikinė svarba dar turi būti įvertinta. Šis teiginys ypač svarbus kalbant apie azalidą azitromiciną, kurio farmakologinės ypatybės iškreipia vien laboratoriniais duomenimis

pagrįstus gydymo standartus. Azitromicinui būdinga maža koncentracija serume ir didelė koncentracija audiniuose [15], kaupimasis ir ilgalaikis išsilaikymas fagocituojančiose ląstelėse [16], ilgas pusinės eliminacijos laikas [17, 18]. Dėl šių savybių bakterinės kilmės kvėpavimo takų ligoms gydyti azitromiciną (*Sumamed*) pakanka vartoti 3–5 dienas kartą per parą.

AZITROMICINAS – NAUJOS MAKROLIDŲ KLASĖS ANTIBIOTIKAS

Azitromicinas – pirmasis azalidų, naujos makrolidų klasės, antibiotikas, veikiantis bakterijose vykstančią baltymų sintezę. Vaistas pasižymi plačiu veikimo spektru [19–21]:

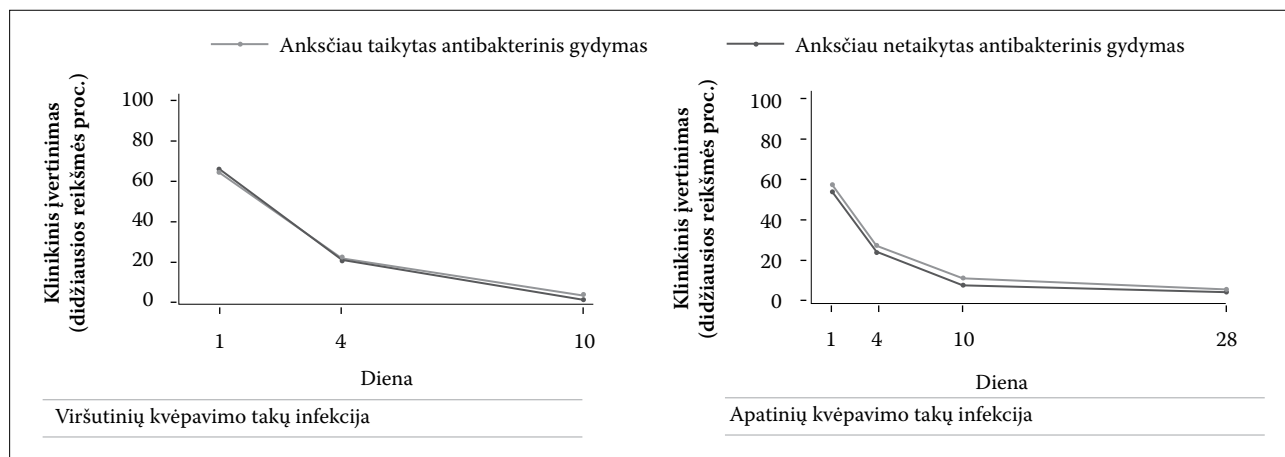
- gramteigiamos bakterijos: *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. galactiae*, *S. viridans*, *C*, *E*, *G* grupių streptokokai, *Staphylococcus aureus*;
- gramneigiamos bakterijos: *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *Brucella melitensis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*;
- anaerobinės bakterijos: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus rūšis*, *Peptococcus rūšis*;
- kiti mikroorganizmai: *Clamidia trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*.

Trumpas azitromicino (*Sumamed*) vartojimas pagrįstas klinikiniais tyrimais

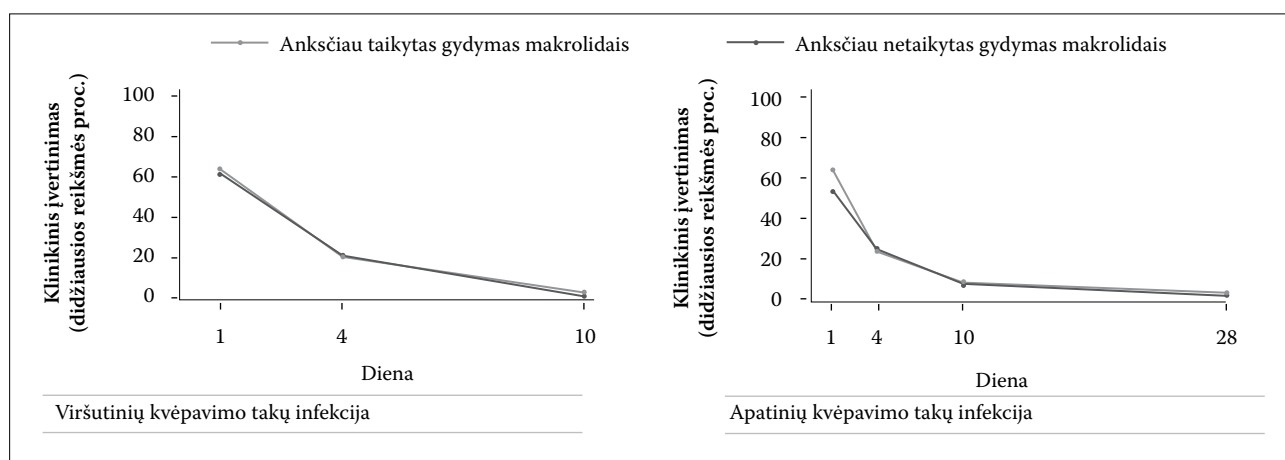
Azitromicino vartojimas klinikinėje praktikoje įvertintas tarptautiniu daugiacentriu klinikiu tyrimu *Sumamed poregistracinis tyrimas gydant kvėpavimo takų infekcines ligas (RTI) (SuPoRTI)(22)*, kuris buvo vykdomas 2008–2009 metais 25 centruose (3 šalyse). Tyrime dalyvavo 580 pacientų.

Pagrindinis klinikinio tyrimo tikslas – įvertinti azitromicino klinikinį veiksmingumą gydant kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis sergančius suaugusiuosius ir vaikus. Ūminiam faringitui/tonzilitui (ŪF/T), ūminiam sinusitui (ŪS), ūminiam vidurinės ausies uždegimui (ŪVAU), lėtinio bronchito paūmėjimui (LBP), visuomenėje įgytai pneumonijai (VIP) gydyti skirtas 3 dienų azitromicino kursas.

Tyrimo trukmė – 10 (+ 2) arba 28 (+ 4) dienos, 3 (viršutinių kvėpavimo takų infekcijos) arba 4 (apatinių kvėpavimo takų infekcijos) apsilankymai pas gydytoją, kurių metu klinikinis azitromicino veiksmingumas buvo vertinamas pagal bendruosius klinikius rezultatus: objektyvius klinikius duomenis bei atliekama ligonių apklausa pagal subjektyvius pasveikimo rodiklius. Kiekvieno apsilankymo metu ligoniai buvo kliniškai ištiriami: apklausiami, apžiūrimi, jiems atliekami kraujo ir bakteriologiniai tyrimai (skreplių, nosiaryklės



1 pav. Anksčiau taikyto antibakterinio gydymo įtaka



2 pav. Anksčiau taikyto gydymo makrolidais įtaka

tepinėlio bakterioskopinis tyrimas) pagal nustatytą metodiką. Apžiūra buvo atliekama 1-ą, 4-ą, 10-ą (12-ą) dienomis esant viršutinių kvėpavimo takų infekcijoms bei papildomai 28-ą (32-ą) dieną sergant VĮP.

Po 10 dienų nuo gydymo *Sumamed* pradžios nustatyta, kad pasveikę ar pagerėję buvo daugiau kaip 95 proc. pacientų, sergančių viršutinių kvėpavimo takų infekcine liga, o po 28 dienų nuo gydymo *Sumamed* pradžios – daugiau kaip 93 proc. pacientų, sergančių apatinių kvėpavimo takų infekcine liga.

Dar vienas dalykas, vertintas šiame tyrime, – mikrobų atsparumas antibiotikams. Tuo tikslu buvo tiriamas *Sumamed* veiksmingumas po anksčiau taikyto antimikrobinio gydymo ir be jo (1 pav.). Pastebėta, kad prieš *Sumamed* taikytas gydymas antibiotikais neturėjo jokios įtakos gydymo rezultatams, t. y. atsparumas azitromicinui neišsivystė. Be to, ištirta ir kitoje grupėje įrodyta, kad net po gydymo kitais makrolidais atsparumas azitromicinui neišsivystė (2 pav.).

Kitame tyrime vertintas ne tik azitromicino poveikis neutrofilų funkcijai ir biocheminiam aktyvumui *in vitro*, bet ir tirtas poveikis įvairioms žmogaus neutrofilų funkcijoms bei kai kurių uždegimo mediatorių kiekio kitimui serume, siekiant patikslinti galimą azitromicino poveikį mediatorių atsipalaidavimui *in vivo* [23].

Šiame tyrime sveikiems vyriškosios lyties savanoriams buvo skirtas standartinis 3 dienų (500 mg per dieną) azitromicino kursas. Įvairūs rodikliai įvertinti prieš pat gydymo kursą bei praėjus 2,5 ir 24 valandoms bei 28 dienoms po paskutinės vaisto dozės. Iš tiriamųjų kraujo buvo išskiriami ir analizuojami neutrofilai, pirminių azurofilinių granulių fermentai (mieloperoksidazė, chloroacetatesterazė, šarminė fosfatazė ir kt.), specifinių granulių sudėtinės dalys neutrofilų lizatuose ir serume, neutrofilų oksidacinis aktyvumas, glutatio ir glutationperoksidazės koncentracija serume ir neutrofilų lizatuose, superoksiddismutazės aktyvumas ir bendras antioksidacinis statusas, nitritų ir nitratų koncentracijos plazmoje, neutrofilų apoptozės intensyvumas, chemokinių ir citokinių koncentracija serume, tirpių adhezijos molekulių bei ūminės fazės baltymų koncentracija serume [23].

Gauti rezultatai rodo, kad 3 dienas azitromiciną (*Sumamed*) vartojusiems sveikiems asmenims greitai pasireiškė poveikis neutrofilų granulių fermentų atsipalaidavimui bei apsauginiams oksidaciniams mechanizms. Tai siejama su didele pradine vaisto koncentracija plazmoje ir neutrofiluose. Azitromicinas sukelia neutrofilų chemokinių ir interleukinų (IL-1, IL-6, IL-8) koncentracijų serume svyravimus (normalius) ir vėly-

vą poveikį neutrofilų apoptozei bei tirpioms adhezijos molekulėms, o tai lemia ilgai išliekančią vaisto koncentraciją neutrofiluose.

Vartojant azitromiciną (*Sumamed*), neutrofiluose sumažėja, o serume padidėja neutrofilų mieloperoksidazės ir kai kurių kitų fermentų aktyvumas. Azitromicino sąlygota pradinė neutrofilų degranuliacija prisideda prie vaisto antibakterinio poveikio infekcijos vietose.

Buvo nustatytas ir kitas galimas azitromicino poveikis uždegimui. Neutrofilai ir kitos ląstelės gamina didelį kiekį IL-8 ir onkogeno- α , kurie yra galingi neutrofilų funkcijos stimulatoriai. IL-8 dar slopina neutrofilų apoptozę. Tyrime nustatytas greitas slopinamasis azitromicino poveikis tiek cirkuliuojančiam IL-8, tiek ir onkogenui- α .

Praėjus 24 val. po azitromicino suvartojimo serume sumažėjo tirpių vaskulinių adhezijos molekulių-1 koncentracija. Tai rodo, kad azitromicinas gali slopinti tiek neutrofilų chemotaksio peptidų gamybą, tiek ir adhezijos molekulių aktyvinamų leukocitų atsipalaidavimą.

Buvo tiriamas ir neutrofilų oksidacinis atsakas (angl. *oxidative burst*) į fagocitozę stimuliuojančias medžiagas. Suvartojus azitromicino, neutrofilų oksidacinis atsakas į fagocitozės stimulatorius greitai sustiprėjo. Tai gali būti papildomas azitromicino poveikis, prisidedantis prie jo antibakterinio veikimo.

APIBENDRINIMAS

Klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad trijų dienų trukmės gydymas *Sumamed* yra efektyvus ir saugus gydant viršutinių bei apatinių kvėpavimo takų infekcines ligas

kasdienėje klinikinėje praktikoje. Ankstesnis gydymas antimikrobiniais vaistiniais preparatais ir makrolidais *Sumamed* efektyvumui įtakos neturi.

Galima teigti, kad *Sumamed* kursas sveikiems asmenims sąlygoja greitą stimuliuojamąjį poveikį neutrofilų degranuliacijai bei oksidaciniam atsakui (sukeltam fagocitozės). Tai prisideda prie azitromicino antibakterinio veikimo. Kita vertus, greitas slopinamasis azitromicino poveikis cirkuliuojančiam IL-8, onkogenui- α bei tirpioms adhezijos molekulėms-1 gali rodyti azitromicino uždegimą slopinantį poveikį.

THE ROLE OF OUTPATIENT-ADMINISTERED AZITHROMYCIN IN THE TREATMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

RŪTA NUTAUTIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCE

Keywords: community acquired pneumonia, treatment, macrolides, azithromycin.

Summary. Globally, community acquired pneumonia (CAP) is a quite frequent disease, and infectious agents thereof are identified in less than 50 % of all cases, and in outpatients are usually not investigated. According to research findings and recommendations, most CAPs are empirically treated with antibiotics, which must be effective against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*. Macrolides, especially the new generation (azithromycin), have less toxicity and better pharmacokinetic properties, are the alternative medicines, used when the first-line treatment is not tolerated. Clinical studies demonstrated 3-day treatment efficacy and safety with azithromycin while treating upper and lower respiratory tract infections in everyday clinical practice.

LITERATŪRA

- Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618–24.
- Danila E, Šatkauskas B. *Pulmonologija*. Vaistų žinios, 2003.
- Bates JH, Campbell GD, Barron AL, McCracken GA, Morgan PN, Moses EB, Davis CM. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;101:1005–12.
- Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community acquired pneumonia with implications for therapy – prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;69:307–16.
- Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (lietuvos pulmonologų sutarimas). R.Sakalauskas, A. Bagdonas, E. Danila, K. Malakauskas ir kt.
- Jones RN. Can antimicrobial activity be sustained? An appraisal of orally administered drugs used in respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27:21–8.
- Appelbaum PC, Gladkova C, Hryniewicz W, et al. Carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* by children in eastern and central Europe – a multicenter study with use of standardized methods. *Clin Infect Dis* 1996;23:712–7.
- Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 (Suppl A):117–32.
- Chambers HF, Neu HC. *Penicillins*. Principles and practice of Infectious Diseases, 4th edn. New York: Churchill Livingstone, 1995:233–46.
- Pallares R, Linares J, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474–80.
- Ballou CH, Jones RN, SPAR Study Group. Comparative in vitro assessment of sparfloxacin activity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:173–86.
- Bermudez LE, Petrofsky M. Emergence of *Mycobacterium avium* populations resistant to macrolides during experimental chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:180–3.
- Bauernfeind A, Eberlein E. Comparative pharmacodynamics of clarithromycin and azithromycin against respiratory pathogens. *Infection* 1995;23:316–21.
- Cauchie P, Hubloux A. Carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* by children in eastern and central Europe. *Clin Infect Dis* 1998;23:712–7.
- Foulds G, Madsen P. Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;19 (Suppl) A:11–19.
- Gammel CG. Macrolides and host defences to respiratory tract pathogens. *J Hosp Infect* 1991;10:868–71.
- Foulds G, Shepard RM. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25 A:11–19.
- Krohn K. Gynaecological tissue levels of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:864–8.
- Langtry HD, Balfour JA. Azithromycin: a review of its use in paediatric infectious diseases. *Drugs* 1998;56:273–97.
- Azithromycin. *Drug Facts and Comparisons*. Facts [online]. 2005. Available from Wolters Kluwer Health, Inc. Accessed 3/16/05.
- Zithromax® prescribing information. Pfizer Inc., January 2004.
- Clinical effectiveness of azithromycin in an era of multidrug resistance: results of a prospective international, multicentre observational study (SUPORTI). B. Baršić (Zagreb, HR) 2010
- Čulić O, Eraković V, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *European Journal of Pharmacology* 450 (2002) 277–289.