

Makrolidová antibiotika v pediatrické praxi

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

emeritní profesor 1. infekční kliniky 2. LF UK, FN Na Bulovce, Praha

Přirozená makrolidová antibiotika jsou postupně nahrazována semisyntetickými přípravky, které mají výhodnější vlastnosti. Při shodném antimikrobiálním působení jsou jednotlivé dávky menší, dávkovací intervaly delší, lépe je snáší i dětská populace a méně často dochází k nežádoucímu působení. Nevhodně zvolená antibiotika, nesprávné dávkování a nevhodné indikace zvyšují však riziko narůstání rezistence běžných bakteriálních patogenů. Makrolidy jsou vynikající léky pro ambulantní praxi. Aby zůstaly stále účinné, je nutné zahájit léčbu u správně indikovaných infekcí, zvolit vhodnou dávku, stanovit dávkovací intervaly i celkové trvání léčby.

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

Macrolide antibiotics in paediatric practice

Natural macrolide antibiotics are gradually replaced by semisynthetic preparations with superior properties. While having comparable antimicrobial action, the latter require lower single doses and longer dosage intervals, are better tolerated by the paediatric population, and induce adverse effects less frequently. Inappropriate selection of antibiotics, incorrect dosage, and improper indications, however, increase the risk of increasing resistance in common bacterial pathogens. Macrolides are excellent drugs for ambulatory practice. For them to remain effective, treatment needs to be initiated for properly indicated infections, correct dosage needs to be chosen, and dosage intervals as well as duration of treatment determined.

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

Pediatr. prax, 2009, 10 (3): 149–151

K objevu prvního antibiotika – penicilinu – došlo sice v roce 1929, ale k jeho zavedení do léčebné praxe teprve v průběhu druhé světové války. Vynikající léčebný úspěch penicilinu byl hlavním popudem k hledání nových podobně antimikrobně působících látek. Penicilin je přirozený produkt plísně, proto během několika let byly vyšetřeny stovky a tisíce druhů plísní. Tak postupně bylo do šedesátých let 20. století objeveno mnoho antibiotik, z nichž se však jen některé uplatnily v terapii bakteriálních nákaz. V té době se v našich nemocnicích používal injekční penicilin, nejprve amorfni, později krystalický, který nebylo nutné uchovávat v lednici. Byl lékem volby u většiny infekcí způsobených grampozitivní bakteriální flórou, ale také u meningokokových meningitid – a v těchto indikacích se používá dosud.

Intramuskulárně aplikovaný streptomycin úspěšně léčil četné gramnegativní infekce, ale toto antibiotikum bylo prvním skutečně účinným lékem tuberkulózy. Po jeho aplikaci docházelo však občas k trvalé hluchotě nebo poškození ledvinových funkcí. Proto se dnes indikuje výjimečně a při léčení tuberkulózy je nahrazen kombinací bezpečnějších antituberkulotik. Perorální Chloromycetin (dnešní chloramfenikol) měl sice výrazně hořkou chuť, byl však účinným lékem tehdy častého černého kašle u dětí i břišního tyfu u dospělých. Pro sice vzácné, ale často smrtí končící poškození krevetvorby se v současnosti prakticky nepoužívá. Jako širokospektrá antibiotika se používaly Aureomycin a Terramycin

(chlortetracyklin a oxytetracyklin) ve formě kapslí. Tato tetracyklinová antibiotika postupně vymizela z trhu a nyní se u nás předepisuje pouze polosyntetický doxycyklin.

První poznané přirozené makrolidové antibiotikum byl erytromycin, který byl izolován ze *Saccharopolyspora erythraea* (dříve *Streptomyces erythreus*) již v roce 1952, ale zaveden do praxe byl teprve v 60. letech. Podobné vlastnosti měl i oleandomycin získaný v roce 1954 ze *Streptomyces antibioticus*, který se však již léta nevyrábí. O rok později byl izolován ve Francii spiramycin z plísně (houby) *Streptomyces ambofaciens*. Posledně objevené a dosud používané přirozené makrolidové antibiotikum je josamycin získaný v roce 1964 ze *Streptomyces narbonensis* var. *josemyceticus* (1). V ČR je v současnosti předepisován z přirozených makrolidů erytromycin ve formě sirupu a spiramycin ve všech lékových formách. Mezi přirozená makrolidová antibiotika patří ještě tylosin používaný ve veterinární medicíně a midekamycin, který je běžný v Japonsku.

Makrolidová antibiotika jsou v naprosté většině připravována pro perorální aplikaci, a proto určena především pro ambulantní praxi. Jsou účinná podobně jako peniciliny na grampozitivní bakterie, ale mají rozdílný mechanismus působení. Betalaktamová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny) znemožňují stavbu bakteriální stěny a jejich účinek je baktericidní. Nejsou však účinná na tzv. „atypické mikroby“, které většinou nemají bakteriální stěnu a jsou nitrobuněčnými pa-

razity. Makrolidová antibiotika (makrolidy) znemožňují syntézu bakteriální bílkoviny a jejich účinek je primárně bakteriostatický, ale jsou lékem volby u většiny infekcí způsobených atypickými mikrobními patogeny (2, 3). Častými původci bakteriálních infekcí horních dýchacích cest jsou betahemolytické streptokoky (tonsilitis, faryngotonsilitis, spála) a pneumokoky (otitis media, sinusitis). U pneumokoků dochází při častém předepisování penicilinů nebo makrolidů a při prodlužování léčby při nízkých dávkách k narůstání rezistence na tato antibiotika. *Streptococcus pyogenes* je vždy dobře citlivý na penicilin, pokud jsou však často ordinována makrolidová antibiotika, narůstá na ně počet rezistentních kmenů.

Společnými vlastnostmi všech makrolidů je snadná aplikace, rychlé a dobré vstřebávání ze zažívacího traktu, nízká toxicita a průnik do všech tkání kromě CNS. Z těchto důvodů byly erytromycin i další přirozená makrolidová antibiotika často předepisovány dětem jak ve formě tablet, tak i sirupů při běžných infekcích horních dýchacích cest, aniž by byl znám původce nákazy. Již po krátké době, co byl do terapie zaveden erytromycin, bylo upozorňováno na některé jeho nevýhody. Pro krátký sérový poločas bylo nutné podávat lék každých 6–8 hodin, tedy v noci budit děti. Denní dávka erytromycinu 20–30 mg/kg je poměrně velká a děti, pokud se takto léčily, měly často zažívací potíže – nauzeu nebo i zvracení. Erytromycin je metabolizován

v játrech a inhibuje enzymatický systém, který metabolizuje četné léky. Při jejich současném podávání s erytromycinem proto docházelo k interferencím, které zvyšovaly hladiny těchto léků.

Když byla odhalena chemická struktura jednotlivých přirozených makrolidů, biochemici v laboratořích farmaceutických firem ji modifikovali navazováním různých radikálů, či postranních řetězců, aby příznivě ovlivnili vlastnosti nově vzniklého semisyntetického antibiotika. Tak postupně do konce osmdesátých let vznikaly polosyntetické makrolidy, někdy označované jako makrolidy druhé generace, které byly vesměs odvozeny od erytromycinu (4). Nejprve to byl roxitromycin, poté klaritromycin a vložení dusíku do 14členného laktonového kruhu byl syntetizován první azalid – azitromycin. Nejnovějšími makrolidy jsou ketolidy, které byly připraveny tím, že ze struktury erytromycinu byl vypuštěn jeden cukr a vložena ketonová vazba (1). Semisyntetické makrolidy mají výrazné přednosti před původními přirozenými přípravky: při nižší dávce je shodná nebo i vyšší účinnost, podávají se perorálně (sirupy, tablety), klaritromycin a azitromycin i nitrožilně. Aplikují se jen dvakrát, některé jen jednou denně; jsou lépe snášeny a méně častá je interference s dalšími léky. Přestože účinnost jednotlivých makrolidů proti různým citlivým patogenům je rozdílná, pokud dojde k rezistenci, je zkřížená, což znamená, že jedno makrolidové antibiotikum nelze nahradit jiným makrolidem. Uvedené výhodnější vlastnosti semisyntetických makrolidů vedly velmi rychle k jejich podstatně častější preskripci, zvláště u dětských pacientů. Přitom často šlo o nevhodné indikace, jako jsou virové infekce horních dýchacích cest, nebo rodiče vyžadovali předepsání antibiotika při každé horečnaté atace u dítěte. Nesprávně byly mnohdy také ordinovány makrolidy druhé generace při akutních tonzilitidách, které jsou většinou způsobeny streptokoky, při nichž je lékem volby vždy účinný penicilin, ale nevhodný je často předepisovaný potencovaný amoxicilin. Takové chyby v preskripci vedly v řadě evropských zemí k narůstání rezistence streptokoků i pneumokoků na makrolidová antibiotika. Citlivost nejčastějších patogenů v jednotlivých evropských zemích na antibiotika sleduje EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) od roku 1999. Sebraná data upozorňovala na rostoucí nárůst rezistence pneumokoků na penicilin a erytromycin v některých zemích (Španělsko,

Portugalsko, Francie) – obrázek 1. Taková situace byla v některých oblastech i u nás (5) a jen opakovaná upozorňování lékařů na nebezpečí vzniku rezistence běžných původců nálezů, jakož i vydání doporučení (guidelines), při kterých infekcích je vhodné předepsat příslušné antibiotikum (6), zabránilo v ČR výraznějšímu narůstání rezistence pneumokoků a streptokoků na makrolidy. Ačkoliv je předepisováno větší množství makrolidů nežli dříve (pro výhodný farmakokinetický profil vzrůstá spotřeba klaritromycinu), doporučená pravidla pro jejich preskripci se zřejmě dodržují. Patrně proto se výskyt rezistence uvedených patogenů u nás od roku 2005 příliš nemění a je zjišťováno kolem 5 % rezistentních kmenů pneumokoků na erytromycin i penicilin a u většiny těchto kmenů je citlivost hraniční.

Klinické indikace pro léčbu makrolidovými antibiotiky uvádí tabulka 1.

Podle studií z posledních let je většina urogenitálních infekcí mladistvých sexuálně přenosná a je vyvolána *Chlamydia trachomatis*. Také část komunitních pneumonií ve všech věkových kategoriích způsobují *Mycoplasma pneumoniae* (obrázek 2) a *Chlamydophila pneumoniae*. K blefarokonjunktivitám novorozenců dochází u dětí, jejichž matky mají chlamydiovou infekci močových cest. Perorální makrolidová antibiotika jsou vhodná při onemocněních, která probíhají lehčeji až středně závažně u ambulantních pacientů, ale i při hospitalizaci. Invazivní bakteriemická onemocnění způsobená pneumokoky se léčí při hospitalizaci většinou megaldávkami benzylpenicilinu v i.v. infuzích.

Ovšem i další infekce lze ambulantně nebo při hospitalizaci úspěšně léčit makrolidovými antibiotiky. U dětí je to bolestivý akutní zánět středního ucha s vyklenutím bubínku (obrázek 3), vyžadující paracentézu a antibiotickou léčbu. Jde o bakteriální infekci způsobenou nejčastěji pneumokoky nebo hemofily a makrolidy jsou účinné při lokálních infekcích způsobených oběma těmito patogeny. Ty vyvolávají u dospělých záněty vedlejších obličejových dutin (obrázek 4). Indikací pro terapii makrolidy je černý kašel, kterého v posledních letech přibývá, a tato antibiotika jsou vhodným lékem při prvním stadiu Lymeské borreliózy – erythema migrans (obrázek 5). V kombinacích s dalšími antimikrobiálními prostředky se používají makrolidy při toxoplazmóze, infekci *Helicobacter pylori* i některých mykobakteriálních nálezů.

Makrolidová antibiotika dosahují vyšší koncentrace v tkáních než v séru. Jejich léčebný efekt je závislý na přetrvávání účinné hladiny – tedy nad minimální inhibiční koncentrací – aspoň po 50 %

doby dávkovacího intervalu (2). Protože kinetika jednotlivých makrolidů je různá, jsou rozdílné i dávkovací intervaly jednotlivých přípravků. Léčba makrolidovými antibiotiky trvá při lehčím a středně těžkém průběhu nálezů způsobených typickými mikroby 5–10 dní, při infekcích způsobených atypickými patogeny zpravidla 2–3 týdny.

Z přirozených makrolidů se erytromycin používá v mikrobiologických laboratořích jako standard při stanovování citlivosti na makrolidová antibiotika in vitro, pro terapeutickou praxi je v ČR již jen přípravek Meromycin plv. 200 mg pro přípravu sirupu, který se podává rozděleně po 6–12 hodinách v denní dávce 30–50 mg/kg; ostatní lékové formy erytromycinu již nejsou u nás registrovány. Spiramycin (Rovamycin) je ve formě tablet 500 a 1 000 mg a 500 mg plv. pro přípravu infuzního roztoku. Běžné dávky jsou 50–100 mg/kg/den rozděleně po 6–12 hodinách.

Semisyntetické makrolidy jsou zastoupeny roxitromycinem – originální přípravek je Rulid, generikum Roxithromycin-Radiopharm. Vyrábí se tablety po 150 a 300 mg, běžná dávka je 300–(600) mg denně ve dvou porcích. Děti do 40 kg hmotnosti užívají 2,5–5,0 mg/kg každých 12 hodin.

Originální přípravek klaritromycinu je Klacid a Klacid SR – generika jsou Fromilid, Lekoklar, Clarithromycin-Radiopharm, Klabax. Klacid je ve všech lékových formách: tbl. po 250 a 500 mg, Klacid SR (s řízeným uvolňováním) tbl. 500 mg, plv. pro přípravu infuze 500 mg, granula pro přípravu sirupu 125 a 250 mg/5 ml. Běžná dávka je 500 mg p.o. i. i. v. každých 12 hodin, děti do 40 kg hmotnosti 7,5–10 mg/kg/den rozděleně po 12 hodinách, Klacid SR 500 mg nebo 1 000 mg jednou denně.

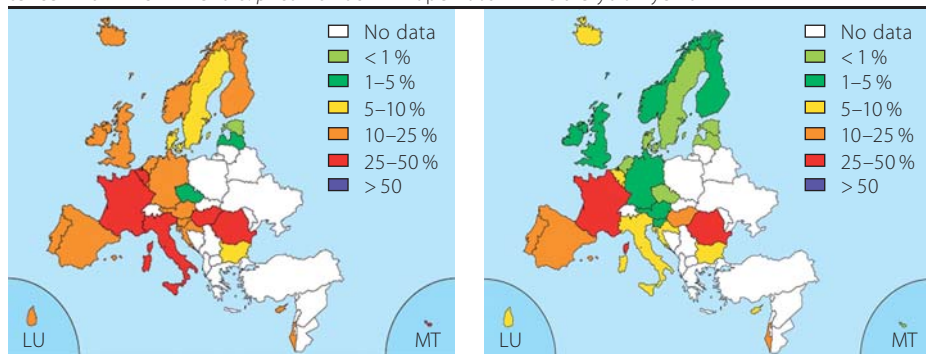
Azitromycin – originální přípravek je Summamed, generické léky jsou Azitrox a Zitrocin. Tyto léky jsou v tabletách nebo kapslích po 125, 250 a 500 mg, prášek pro přípravu infuze 500 mg a pro děti do 40 kg hmotnosti prášek pro přípravu sirupu, v němž v 5 ml je 100 nebo 200 mg antibiotika. Vzhledem ke speciální kinetice azitromycinu se toto antibiotikum podává jen jednou denně po 3 dny a v případě potřeby se kúra opakuje po týdnu.

Nejnovějšími přípravky jsou perorální ketolidy Ketek a Levovviak (telitromycin), které jsou v tabletách po 400 a 800 mg. Podávají se jednou denně a mají být účinné i na některé patogeny rezistentní na ostatní makrolidy. Jejich nevýhodou je poměrně vyšší cena (3, 7).

Přesto, že účinnost všech makrolidových antibiotik má spektrum značně podobné, při určitých infekcích se dává některým přednost. Při infekcích v oblasti ústní dutiny a čelistí se doporučuje spiramycin, při chlamydiálních uretritidách azitromycin

Tabulka 1. Klinické indikace pro léčbu makrolidovými antibiotiky

Speciální (tj. lék první volby)	Obecné
Infekce pohlavních, močových i dýchacích cest vyvolané chlamydiemi	Streptokokové infekce při přecitlivělosti na penicilin
Mykoplazmové pneumonie	Bakteriální infekce dýchacích cest (HDC, DDC)
Infekce vyvolané <i>Legionella pneumophila</i>	Infekce měkkých tkání
Systémové kampylobakterové nákazy	
Prostatitis	
Lymeská borrelióza (<i>Erythema migrans</i>)	
Toxoplasmóza (s dalšími léky)	

Obrázek 1. A – Rezistence invazivních kmenů *S. pneumoniae* v Evropě 2005 k erytromycinu, B – Rezistence invazivních kmenů *S. pneumoniae* v Evropě 2005 k PNC a erytromycinu**Obrázek 5.** A – Erythema migrans na pravém lýtku – třetí den, B – Týž pacient osmý den

a nedílnou součástí trojkombinace při léčbě helikobakterové nákazy je klaritromycin.

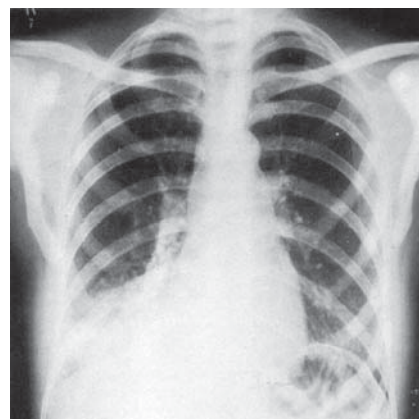
V současné době distribuovaná makrolidová antibiotika jsou ve všech lékových formách a jsou dobře snášena dětmi i dospělými. Klaritromycin lze aplikovat nezávisle na jídle, u ostatních makrolidů se doporučuje podávat je spíše před jídlem nebo aspoň dvě hodiny po něm. Nežádoucí reakce jsou zřídka, nejspíše to bývá nechutenství či nevěle. Makrolidy jsou metabolizovány v játrech a jsou inhibitorem cytochromu CY-P3A4, proto je třeba opatrnosti při současné léčbě přípravky, které jsou metabolizovány tímto cytochromem. Jde většinou o léky, které používají starší osoby, jako je warfarin, digoxin, teofylin či ergotamin.

Závěr

Makrolidová antibiotika jsou spolehlivé léky a v ambulantní praxi jsou po betalaktamových antibioticích nejčastěji předepisovanými antimikrobiálně působícími přípravky.

Literatura

1. Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolide, Clindamycin and Ketolides. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier 6th Ed. 2005; 396–416.
2. Příborský J. Makrolidy. Maxdorf Praha 2001: 1–107 s.
3. Bryskier A, Butzler J-P. Macrolides. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RS.: Antibiotic and Chemotherapy, Churchill Livingstone 8th. Ed. 2003; 310–325.
4. Havlík J. Význam makrolidových antibiotik. Zdrav. noviny-Lékařské listy 2008; 5: 7–9.
5. Jindrák V, Henyšová J, Vaníš V, Urbášková P, Liboš P. Rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu jako regionální problém. KMIL 1999; 5: 237–243.

Obrázek 2. Mykoplazmová pneumonie**Obrázek 3.** Akutní otitida**Obrázek 4.** Maxilární sinusitida

6. Konsensus používání antibiotik II – Makrolidová antibiotika. Farmaceutické informace 2003; 9: 1–4.

7. Havlík J. Makrolidová antibiotika v ambulantní praxi. Causa Subita 2008; 11: 118–120.

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

1. Infekční klinika 2. LF UK a FN na Bulovce
Budínova 25, 182 00 Praha 8
jiri.havlik@vakcinace.cz

