

Prof. Dr. Ludwig Endre

Amit érdemes tudni az antibiotikumokról

A makrolidek

A makrolidek közül az erythromycin jelent meg elsőnek 1952-ben, de két évtizeden keresztül csak a penicillin alternatívája volt penicillin-allergiás betegek kezelésében. A makrolidek kiterjedt alkalmazása és igazi fejlődése a 70-es évek második felére tehető, mikor kiderült, hogy a leghatékonyabb antibiotikum az akkor felismert legionellosis kezelésében, és realizálták az úgynevezett atípusos kórokozók (mycoplasmák, chlamydiák) klinikai jelentőségét. Jelenleg számos származék van forgalomban, melyek az erythromycinhez képest kevesebb mellékhatással, adott esetben jobb hatásspektrummal és/vagy kedvezőbb kinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek.

A makrolideket a laktongyűrűben levő szénatomok száma szerint 14, 15, 16 szénatom számú származékokra osztjuk (1. táblázat). Az azithromycinben nitrogén helyettesít egy szénatomot, ezzel alcsoportot, az azalideket képezve.

A makrolidek a baktérium fehérjeszintézisét gátolják, általában bakteriosztatikus hatású antibiotikumnak tarthatók, de függően a származéktól, koncentrációtól, baktérium speciestől, lehetnek baktericid hatásúak is. A makrolidekkel szemben számos rezisztencia mechanizmus alakult ki, melyek többsége keresztrezisztenciát okoz a baktérium klinikailag az összes makrolid (sok esetben lincosamid) származékkal szemben rezisztenssé válik. A rezisztencia oka lehet permeabilitás csökkenés, kromoszóma mutáció következtében receptor

kötődés csökkenés, riboszóma változás vagy enzimatis inaktiválás.

Antibakteriális spektrum

A makrolidek számos Gram-pozitív és Gram-negatív baktérium ellen hatékonyak. Nem hatnak a bélbaktériumokra és a *Pseudomonas aeruginosa* ellen, mivel nem tudnak áthatolni azok sejt-falán. Hatékonyak a staphylococcusok, streptococcusok ellen, bár a rezisztencia kialakulása jelentősen csökkentette klinikai értéküket. Magyarországon a *Streptococcus pyogenes* törzsek még több mint 95%-a érzékeny a makrolidekre, de a *Streptococcus pneumoniae* rezisztenciája Magyarországon is eléri a 30%-ot. A *Streptococcus pneumoniae* esetében a makrolidek között teljes keresztrezisztencia van.

A Gram-negatívok közül érzékenyek a *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, a *Legionella septicæ*, *Campylobacter fetus*. A *Haemophilus influenzae* ellen igazán jó aktivitással csak a clarithromycin és az azithromycin rendelkezik. A *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* ellen a makrolidek hatásosak.

Az egyes makrolid származékok között - az általánosságon túlmenően - jelentős különbségek vannak. Az erythromycin, roxithromycin, josamycin, spiramycin, dirithromycin aktivitá-

1. táblázat.

A makrolidek felosztása

gyűrű szénatomszáma	Természetes	félszintetikus
14	Erythromycin	roxithromycin dirithromycin clarithromycin
15		azithromycin
16	Spiramycin Josamycin	

sa azonos az említett kórokozókkal szemben, míg a clarithromycin a Gram-pozitívok, az azithromycin a Gram-negatívok ellen hatékonyabb. A spiramycin hatékony lehet toxoplazmosisban, a clarithromycin *H. pylori* és *Mycobacterium avium* ellen, az azithromycin *Borrelia burgdorferi* ellen.

Farmakokinetikai tulajdonságok

A makrolidekre általánosságban jellemző, hogy magas szöveti koncentrációt érnek el és a szérumát többszörösen meghaladó szintet érnek el intracellulárisan, a neutrophilekben, macrophagokban. Részben metabolizálódnak, az epével és a vesén keresztül ürülnek. A gastrointestinalis felszívódás mértékében és az elimináció sebességében jelentősen különböznek egymástól. A makrolidek terheességben a clarithromycin kivételével adhatóak.

Mellékhatások, gyógyszerinterakciók

A makrolidok - az erythromycin-től eltekintve - jól tolerálható, kevés mellékhatást okozó antibiotikumok.

Az erythromycin esetében a betegek 20-40%-a jelez émelygést, hasi görcsöket, hányingert, hányást, melyet az erythromycin motilinszerű hatása okoz és független a bevitt gyógyszerformától. Ritkán előfordul cholestasis és halláskárosodás.

Prof. Dr. Ludwig Endre
Fővárosi Szent László Kórház
VII. Belgyógyászati Osztály
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

A többi makrolid származék mellékhatásai többnyire enyhék, főleg gastrointestinalis panaszok.

A makrolid származékok közül a 14 és 15 szénatom számúak számos gyógyszerrel léphetnek interakcióba a citokróom P-450 rendszer gátlásán keresztül. A 16-os származékok esetében ilyen interakció nincs.

A legtöbb klinikailag releváns interakciót az erythromycin esetében lehet észlelni: gátolja a theophyllin, carbamazepin, valproátsav, warfarin, orális kontraceptívumok, terfenadin, cyclosporin, cisaprid lebomlását és így azok eliminációját lassítja. Az erythromycin mellett, ugyan jóval kisebb mértékben, de hasonló interakció kialakulhat a roxithromycin, clarithromycin és nagyon ritkán azithromycin (cyclosporinnal) esetében.

Az egyes makrolid származékok klinikai alkalmazása

Erythromycin, josamycin, spiramycin roxithromycin, dirithromycin

A klasszikus makrolid származék, az erythromycin több mint 40 éve alkalmazott antibiotikum. Antibakteriális hatását a korai származékok, valamint a jóval később szintetizált dirithromycin nem szárnyalják túl. Az erythromycin alkalmazásával kapcsolatban állandó gond a sok mellékhatás, a rossz orális felszívódás és gyógyszer interakció, e vonatkozásban a felsorolt származékok kétségtelenül előnyösebbek lehetnek.

Az erythromycin elsősorban a légúti infekciók kezelésében alkalmazható antibiotikum, de a *H. influenzae* ellen mutatott gyenge aktivitás és újabban a *Streptococcus pneumoniae* rezisztenciája megkérdőjelezi terápiás értékét ezen kórokozók ellen. Az otthon szerzett légúti infekciókban legnagyobb terápiás értéke az intracelluláris, illetve atípusos kórokozók, a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* és a *Legionella speciesek* ellen mutatott aktivitás.

Indikációs területük:

tonsillopharyngitis penicillin allergiás betegen

A *Streptococcus pyogenes* okozta tonsillopharyngitis kezelésében a makrolidek nagy valószínűséggel hatékonyak, ennek ellenére a makrolidek mindig csak alternatívaként szerepeltek ebben a kórképben, a penicillinek változatlanul az elsőnek választandó gyógyszerek.

Meg kell itt azonban említeni, hogy az utóbbi évek vizsgálatai szerint a *Mycoplasma pneumoniae*, illetve a *Chlamydia pneumoniae* a tracheitisen, akut bronchitisen és pneumonián kívül pharyngitist is okozhat (az infekcióra a mérsékelt garat erythema jellemző, jó általános állapot mellett, hurutos tünetek nélkül, többnyire száraz köhögéssel). Makrolidek kétségtelenül hatékonyak lehetnek, de igen kérdéses, hogy ezen enyhe, spontán gyógyuló (és nehezen diagnosztizálható) kórképben van-e szükség antibiotikumra.

– atípusos kórokozók okozta otthon szerzett pneumonia

Az otthon szerzett pneumoniákban a kétségtelenül legnagyobb jelentőségű *Streptococcus pneumoniae* mellett az ún. atípusos kórokozók, a *Myoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* etiológiai szerepe is fontosá vált az utóbbi időben. A *Mycoplasma pneumoniae* inkább fiatalokban, a *Chlamydia pneumoniae* fiatal és időskorban egyaránt tud pneumoniát okozni.

A jelenleg elfogadott terápiás irányelvek szerint az otthon szerzett pneumonia kezelésében alapvető igény a *Streptococcus pneumoniae* elleni hatékony kezelés biztosítása. Az itthon is észlelt viszonylag magas makrolid rezisztencia miatt makrolidok monoterápiában csak 65 év alatti, rizikófaktorral nem rendelkező betegen javasoltak. Ha a klinikai kép és egyéb vizsgálatok alapján nem dönthető el a pneumonia etiológiája, idősebb, vagy rizikófaktorral rendelkező betegen (diabetes mellitus, car-

diális decompensatio, vese-és májelégtelenség, előrehaladott malignus betegség, tartós szteroid kezelés) a makrolidet betalaktámmal kombinálva célszerű adni.

A legionella speciesek ugyan ritkán, de okoznak otthon szerzett pneumoniát, ami igen súlyos lefolyású is lehet. A legionellosis gyanúját a gyorsan progrediáló, több lebenyre terjedő pneumonia, gastrointestinalis, esetleg neurológiai tünetek együttes fennállása veti fel. A beteg súlyos infekció esetén hospitalizációra és nagy dózisú intravénás makrolid terápiára szorul.

– chronicus bronchitis akut exacerbatioja

A kórkép antibakteriális kezelésének jogosultsága hosszú időn keresztül vitatott volt, az elmúlt 10 évben kialakult álláspont szerint antibiotikum alkalmazása akkor indokolt, ha az exacerbatio a dyspnoe fokozódásával és megnövekedett, purulenssé váló köpetmennyiséggel jár. Súlyos cardialis decompensatio is indokolja az antibiotikum kezelést. Az exacerbatioiban különösen fontosnak tartott baktérium a *Haemophilus influenzae*, amivel szemben az említett makrolid származékok meglehetősen bizonytalan hatékonyságot mutatnak. Ennek ellenére a klinikai gyakorlatban az alkalmazott antibiotikumok közé tartoznak, és nem tisztázott, hogy a kisebb antibakteriális hatékonyságnak van-e klinikai következménye ebben a kórképben.

– enyhe bőr-lágyrész infekciók

Enyhe, mérsékelt súlyos staphylococcus, streptococcus infekció kezelhető makrolidekkel, de a rezisztencia lehetőségével és a terápiás kudarccal számolni kell. Emiatt súlyosabb kórképekben alkalmazásuk nem indikált.

– urethritis (*chlamydia urethritis* gyanúja esetén)

Az urethritisek jelentős részét a *N.gonorrhoeae* mellett a

Chlamydia trachomatis okozza. A *Chlamydia trachomatis* a hagyományos, rutin mikrobiológiai tenyésztési módszerekkel nem mutatható ki, ezért a vízellettenyésztés a klinikai tünetek ellenére steril eredményt ad. Urethritisre utaló panaszok, leukocyturia és negatív tenyésztés esetén a chlamydia infekció reálisan szóba jön. Az említett két kórokozó gyakran társul. A makrolidok, miután egyaránt hatékonyak a neisseriák és a chlamydiákkal szemben, jól alkalmazhatók ezen kórképekben.

A *spiramycin* antibakteriális hatása azonos az erythromycinével, kevés mellékhatás és gyógyszerinterakció jellemzi. Speciális alkalmazási területe a terhességi toxoplasmosis.

A *josamycin* antibakteriális hatása azonos az erythromycinével. Mellékhatása kevés, gyógyszerinterakciót nem okoz.

A *roxithromycin* az erythromycinnel azonos antibakteriális hatással rendelkezik, jobb felszívódása miatt kisebb napi dózisra van szükség, kevesebb a mellékhatása, kevesebb gyógyszerinterakcióban vesz részt.

A *dirithromycin* antibakteriális hatása azonos az erythromycinével, jobban szívódik fel, kevesebb a mellékhatása és az interakció. A lényeges különbség a dirithromycin igen lassú eliminációjában található, ami napi egyszeri alkalmazást tesz lehetővé.

Clarithromycin és azithromycin

A *clarithromycin* hatékonyabb az erythromycinénél a *H.influenzae*, *Helicobacter pylori*val szemben és aktív a *Mycobacterium avium* ellen, a választandó származék ulcus, B típusú gastritis kezelésére. Jól szívódik fel, kevés mellékhatása van, és adható intravénás formában is. Figyelembe véve az erythromycin parenterális alkalmazásának nehézségeit, ma Magyarországon az egyetlen, intravénásan veszély nélkül adható makrolid származéknak a clarithromycin tekinthető.

Az *azithromycin* hatékonyabb a Gram-negatívokkal szemben, mint az erythromycin, ez különösen jelentős a *H.influenzae* esetében. Jó hatékonyságot mutat a *Borrelia burgdorferi*vel szemben. Az azithromycin speciális farmakokinetikájával tűnik ki a makrolidek közül. A gyógyszer a gastrointestinalis felszívódás után a szérumból a macrophagokba, granulocytákba, fibroblastokba áramlik. Az antibiotikumot az említett sejtek mintegy aktív transzporttal szállítják az infekció helyére. A sejtekből igen lassan ürül ki, és így azok mintegy raktárt képeznek a gyógyszer számára, ahonnan az azithromycin napok alatt eliminálódik. Ez a speciális kinetika a 3 napos gyógyszerbevitellel 5-7 napos terápiás periódust biztosít. A vizsgálatok szerint egyszer adott 1 g megfelelő aktivitású *Chlamydia trachomatis* okozta urogenitalis infekcióban.

Indikációs terület (az erythromycinén túlmenően)

- sinusitis, otitis, bronchitis akut exacerbatioja

A *H.influenzae* sinusitisben, otitisben mintegy 30%-ban, a chronicus bronchitis akut exacerbatiojában a leggyakrabban (30-60%) izolált kórokozó. Az in vitro jó aktivitás alapján a clarithromycin és az azithromycin a javasolható antibiotikumok közé tartoznak ezen légúti kórképekben is. A sinusitisben, otitisben gyakori *Streptococcus pneumoniae* makrolid rezisztenciája azonban lehet terápiás kudarc oka.

- *Helicobacter pylori* infekció

A ma alkalmazott makrolid származékok közül a *H.pylori* eradikációs kezelésben a clarithromycin a választandó kombinációs partner az amoxicillin mellett.

- *Mycobacterium avium* infekció

A *Mycobacterium avium* HIV-pozitív betegekben okozhat igen nehezen befolyásolható súlyos infekciót. Ennek kezelésében csak antibiotikum kombinációk jönnek szóba, e kombináció egyik lehetséges tagja a clarithromycin.

- korai Lyme-kór

Az azithromycin a számos egyéb antibiotikum közül az egyik alternatíva.

Összefoglalásként a 2.táblázat foglalja össze a makrolid származékok erythromycinhez, illetve egymáshoz viszonyított jellemzőit.

Irodalom a szerzőnél

2.táblázat.

A makrolid származékok jellemzői

szempont	erithromycin	spiramycin josamycin	dirithromycin	roxithromycin	clarithromycin	azithromycin
rövid terápia						x
javulás a hagyományos spektrumban					x	x
új kórokozó spektrum					x	x
kedvezőbb kinetika				x	x	x
napi egyszeri adagolás			x	x		x
jobb tolerancia		x	x	x	x	x