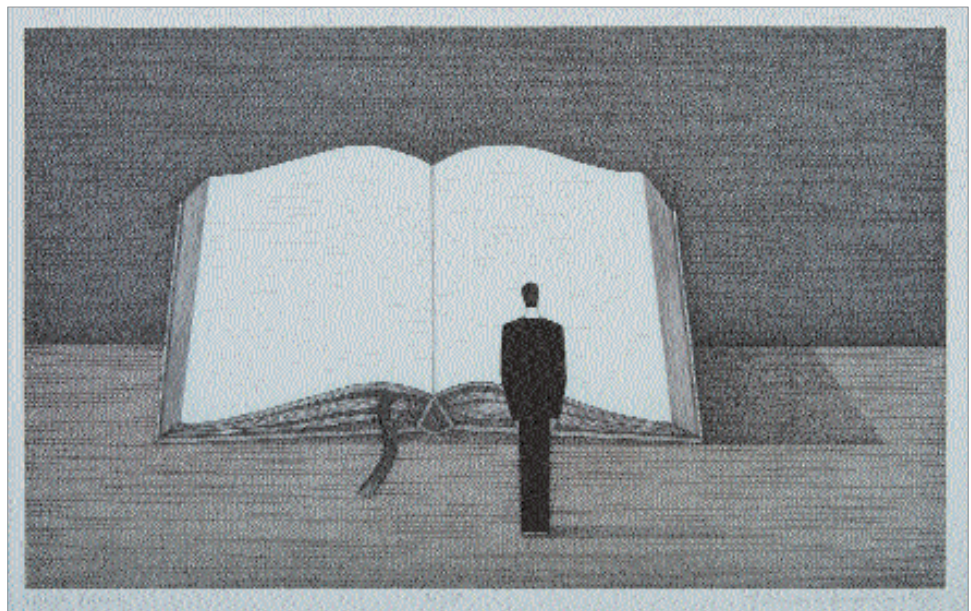


ZNACZENIE KLINICZNE MAKROLIDÓW W ŚWIETLE NARASTAJĄCEGO ZJAWISKA OPORNOŚCI

dr med. Marek Postuła



ZNACZENIE KLINICZNE MAKROLIDÓW W ŚWIETLE NARASTAJĄCEGO ZJAWISKA OPORNOŚCI

dr med. Marek Postuła

THE CLINICAL ROLE OF MACROLIDE ANTIBIOTICS IN THE LIGHT OF INCREASING RESISTANCE PHENOMENON

Respiratory tract infections are treated empirically. Treatment is based on the likely pathogens and their antibiotic susceptibility. The most common respiratory tract pathogen is *Streptococcus pneumoniae*. According to many studies approximately 25 to 30% of *S. pneumoniae* are resistant to erythromycin and other macrolides. There are two mechanisms of resistance: ribosomal methylation that causes high-level resistance, and an efflux pump that causes low-level resistance. Macrolides are ineffective in animal models that use pneumococcal isolates with the methylase- or efflux-mediated resistance mechanisms. Macrolide resistance is associated with use of any antibiotic and with previous macrolide use. Thus, unnecessary prescribing of macrolides and cephalosporins should be avoided.

Key words:

antibiotic, macrolides, resistance

PRACA RECENZOWANA

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej
i Klinicznej Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski
ul. Krak. Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

Makrolidy należą do jednej z najstarszych grup antybiotyków. Pierwszym związkiem należącym do tej grupy była erytromycyna, którą wyizolowano z bakterii *Streptomyces erythreus*. Erytromycyna została wprowadzona do leczenia w roku 1952 i przez wiele lat była jedynym makrolidem o znaczeniu klinicznym.

Do ważniejszych wskazań dla tej grupy antybiotyków należy pozaszpitalne zapalenie płuc. Wybór właściwego antybiotyku w leczeniu tego schorzenia następuje po uwzględnieniu wielu czynników zależnych od pacjenta oraz właściwości farmakologicznych antybiotyku, z istnieniem oporności na lek włącznie. Zidentyfikowanie czynnika patogenego odpowiedzialnego za pozaszpitalne zapalenie płuc jest niezwykle trudne. Najczęściej jest nim *Streptococcus pneumoniae*, ale ze względu na duży udział drobnoustrojów atypowych w etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc makrolidy mogą okazać się przydatne szczególnie u pacjentów, u których nie stwierdza się dodatkowych czynników ryzyka. W wielu dotychczas opublikowanych pracach udowodniono skuteczność tej grupy leków w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc (Zhanel i in. 2001). Jednocześnie wzrost częstości stosowania antybiotyków należących do tej grupy przyczynił się do narastania w ostatnich latach zjawiska oporności wśród wielu szczepów bakteryjnych.

Budowa, mechanizm działania i aktywność przeciwbakteryjna

Podstawą budowy makrolidów jest duży pierścień laktonowy zawierający 14, 15 lub 16 atomów węgla, który łączy się z cząsteczką cukru kladinozy i aminocukru desozaminy. Mechanizm działania makrolidów opiera się na zahamowaniu syntezy białek zależnej od mRNA.

Makrolidy wiążą się odwracalnie z 23S rybosomalnym RNA wchodzącym w skład podjednostki 50S. Prowadzi to do zahamowania translacji peptydylotransferazy, czego skutkiem jest zahamowanie syntezy białek oraz wzrostu bakterii. Należy jednak podkreślić, że poza działaniem bakteriostatycznym makrolidy wykazują działanie bakteriobójcze w stosunku do wrażliwych patogenów (Retsema i in. 2001).

Zakres działania makrolidów jest zbliżony, aczkolwiek istnieją pewne różnice pomiędzy poszczególnymi przedstawicielami tej grupy antybiotyków. Wynika to przede wszystkim z różnic dotyczących budowy, jak również wynikających z nich odmienności parametrów farmakokinetycznych, takich jak dystrybucja tkankowa, stężenie w komórkach oraz okres półtrwania. Wspólną cechą wszystkich makrolidów jest aktywność w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, w mniejszym zaś stopniu w stosunku do Gram-ujemnych. Bardzo ważną cechą o dużym znaczeniu klinicznym jest aktywność wobec drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych, takich jak *Mycoplasma*, *Chlamydia* i *Legionella* (Retsema i in. 2001, Hardy i in. 1988).

Odmienne właściwości makrolidów na przykładzie erytromycyny, klarytromycyny i azytromycyny

Erytromycyna jest najstarszym makrolidem, a podstawą jej budowy jest 14-członowy pierścień laktonowy. Erytromycyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, ale w zależności od postaci leku jej biodostępność znacznie się waha (tab. 1). Zasadowa postać tego antybiotyku ulega spontanicznej cyklizacji pod wpływem kwasu solnego w żołądku, co doprowadza do powstania formy nieaktywnej. Proces ten zachodzi na skutek tworzenia się połączeń pomiędzy grupą karbonylową w pozycji 9 i grupami hydroksylowymi w pozycjach 6 i 12 (Zhanel i in. 2001). Należy zaznaczyć, że estry erytromycyny i ich sole są bardziej stabilne w kwaśnym środowisku (Bechtol i in. 1976). Niewątpliwą wadą erytromycyny są działania niepożądane. Najczęstszą przyczyną odstawienia tego antybiotyku są objawy ze strony przewodu pokarmowego, które występują prawie u 30% pacjentów (Griffith i in. 1964, Osono i in. 1985). Wydaje się, że ich główną przyczyną jest proces spontanicznej cyklizacji w niskim pH przewodu pokarmowego

TABELA 1. Wybrane parametry farmakologiczne makrolidów.

	Erytromycyna	Klarytromycyna	Azytromycyna
Wchłanianie	– zmienne (F = 15-45%) – niestabilna w kwaśnym środowisku – estery oraz sole estrów: bardziej stabilne w kwaśnym środowisku – posiłek może zmniejszyć wchłanianie leku.	– dobre (F = 55%) – stabilna w niskim pH – bez wpływu posiłków na wchłanianie	– dobre (F = 38%) – stabilna w niskim pH – posiłek może zmniejszyć wchłanianie leku w postaci kapsułek
Biodostępność	35	50	37
Proc. wiązania z białkami	75–90	42–50	50–12
T max	4	2–4	2,4–4
T 1/2	1–1,5	3–7	40–68
Stężenie w surowicy (mg/l)	3,6 µg/l	2,4–3,5 µg/l	0,4–0,45 µg/l
Stężenie w tkankach (mg/l)	1,7–4,2 µg/l	6,74–7,47 µg/l	1,92–3,94 µg/l
Objętość dystrybucji (Vd L/70 kg)	40	243–266	1500

oraz pobudzenie receptorów motylinowych. Właśnie działania niepożądane związane ze stosowaniem erytromycyny stały się punktem wyjścia dla syntezy nowszych i pozbawionych tych działań makrolidów, do których należy klarytromycyna oraz azytromycyna.

Klarytromycyna została uzyskana z erytromycyny po modyfikacji jej cząsteczki w pozycji 6 pierścienia laktonowego. Grupę hydroksylową znajdującą się w tej pozycji zastąpiono grupą metoksyłową. Pozwoliło to na uzyskanie 6-O-metyloerytromycyny – klarytromycyny, która w porównaniu z erytromycyną wykazuje większą stabilność w kwaśnym środowisku (Zhanel i in. 2001). Klarytromycyna po podaniu pojedynczej dawki doustnej wykazuje małą biodostępność, a jej wchłanianie z przewodu pokarmowego jest zbliżone do wchłaniania erytromycyny (tab. 1). Poza zwiększeniem stabilności modyfikacja cząsteczki istotnie zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Wchłanianie oraz metabolizm klarytromycyny przebiegają w organizmie bardzo szybko. Wyjątkową cechą tego antybiotyku w porównaniu z innymi makrolidami jest powstawanie aktywnego mikrobiologicznie metabolitu – 14-OH-klarytromycyny. Związek ten wykazuje dużą aktywność wobec *H. influenzae* i wraz z klarytromycyną działa addycyjnie lub też synergistycznie na wiele szczepów tego drobnoustroju (Zhanel i in. 2001, Ferrero i in. 1990, Davey i in. 1991). Kolejną zaletą klarytromycyny jest zdolność do kumulacji tkankowej, co oznacza, że jej stężenie w wielu tkankach organizmu przekracza stężenie w surowicy. Wykazano, że stężenie w tkance płucnej jest od 2 do 6-krotnie większe w porównaniu ze stężeniem w surowicy oraz około 3-krotnie większe w porównaniu ze stężeniami uzyskiwanymi w tkance płucnej przez erytromycynę. Natomiast stężenie klarytromycyny w płynie ucha środkowego w trakcie ostrego zapalenia ucha środkowego przekracza stężenie w surowicy ponad 7-krotnie, a jej aktywnego metabolitu około 4-krotnie. Za koncentrację tkankową klarytromycyny odpowiada najprawdopodobniej duża lipofilność cząsteczki oraz niewielki stopień wiązania z białkami osocza (Zhanel i in. 2001, Ferrero i in. 1990). Okres półtrwania ($T_{1/2}$) klarytromycyny jest znacznie dłuższy w porównaniu z okresami półtrwania penicylin oraz erytromycyny i zależy od stosowanej dawki, co pozwala na podawanie klarytromycyny dwa razy dziennie. Zdaniem wielu autorów jej skuteczność wynika z czasu całkowitej ekspozycji (pola pod krzywą) patogenu

na antybiotyki, w mniejszym zaś stopniu od maksymalnych stężeń klarytromycyny. W praktyce klinicznej oznacza to, że częstsze podawanie klarytromycyny nie zwiększa istotnie jej skuteczności, czyli że jest ona niezależna od całkowitego stężenia leku w surowicy, a tylko od czasu ekspozycji (Zhanel i in. 2001). Wydalanie klarytromycyny odbywa się głównie poprzez nerki, ale pewne znaczenie w tym procesie odgrywa również wątroba. Upośledzenie czynności nerek znacznie wydłuża okres biologicznego półtrwania klarytromycyny, dlatego też u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) zaleca się modyfikację dawkowania leku (Davey i in. 1991). U chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby i prawidłową czynnością nerek nie trzeba zmniejszać dawki tego antybiotyku. Natomiast w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby nie powinno się stosować klarytromycyny, ponieważ nie powstaje wtedy aktywny metabolit (Zhanel i in. 2001, Davey i in. 1991).

Azytromycyna jest nowym przedstawicielem grupy antybiotyków makrolidowych. Należy do azolidów i powstała w wyniku włączenia do pierścienia laktonowego erytromycyny grupy aminowej. Dzięki modyfikacji 15-członowy pierścień laktonowy azytromycyny zwiera azot w pozycji 9 i jest on pozbawiony niektórych wad erytromycyny, takich jak zła tolerancja i niekorzystne właściwości farmakokinetyczne oraz stosunkowo wąski zakres aktywności przeciwbakteryjnej (Zhanel i in. 2001).

Azytromycyna odznacza się unikatowymi właściwościami farmakokinetycznymi: osiąga duże stężenie w tkankach, co umożliwia skrócenie terapii do 3–5 dni, a w zakażeniach układu moczowo-płciowego wywoływanych przez chlamydie stosuje się pojedynczą dawkę tego antybiotyku. Dzięki swojej budowie azytromycyna poza zwiększeniem tolerancji wykazuje też większą w porównaniu z innymi makrolidami aktywność w stosunku do bakterii Gram-ujemnych. Długi okres półtrwania pozwala na podawanie tego antybiotyku w pojedynczej dawce dobowej. Podobnie jak w przypadku pozostałych makrolidów, azytromycyna jest szybko wychwytywana i gromadzona wewnątrz komórek. Z tego względu stosunek stężenia w surowicy do stężenia w tkankach jest niski. Duża część dawki szybko penetruje do tkanek, o czym świadczy stężenie antybiotyku w surowicy w stanie równowagi dynamicznej wynoszące po upływie 2–4 godzin 0,64 µg/ml, po 10–12 godzin – 0,1 µg/ml, a po 72–96 godzin – 0,012 µg/ml. Azytromycyna

jest wychwytywana przez leukocyty wielojądrowe oraz makrofagi i gromadzona w lizosomach. Stosunek stężenia wewnątrzkomórkowego do zewnątrzkomórkowego po inkubacji *in vitro* wynosi około 30 dla fagocytów i fibroblastów, w leukocytach wynosi zaś 226 po 24 godzinach. Stężenie azytromycyny w tkance płucnej oraz migdałkach jest 100-krotnie większe od stężenia w surowicy, natomiast w szyjce macicy około 70krotnie, a w skórze 30-krotnie większe (Guy i in. 1996, Zhanel i in. 2001, Osono i in. 1985, Cooper i in. 1990).

Makrolidy w leczeniu infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych

Prawidłowy wybór leczenia przeciwbakteryjnego zakażeń dróg oddechowych powinien uwzględniać wiele czynników, takich jak określenie najczęstszego patogenu wywołującego daną infekcję, jego wrażliwość na antybiotyk, profil tolerancji leku, sposób dawkowania oraz koszty terapii. Z przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych wynika, że poszczególne makrolidy charakteryzują się podobną skutecznością w leczeniu zakażeń dróg oddechowych. Należy jednak zwrócić uwagę na pewne różnice, które mogą przesądzać o wyborze odpowiedniego preparatu. Większość danych przemawia za tym, że działanie makrolidów nie zależy od maksymalnego stężenia antybiotyku w surowicy. Zahamowanie wzrostu *S. pneumoniae* przez azytromycynę oraz klarytromycynę zależne jest od utrzymania ich stężenia powyżej MIC, czyli minimalnego stężenia hamującego. Stężenie tych antybiotyków w surowicy nie osiąga MIC dla *H. influenzae*, a mimo to wykazują one aktywność w stosunku do tego drobnoustroju. O skuteczności terapii makrolidami w leczeniu infekcji dróg oddechowych w dużej mierze decyduje ich zdolność do akumulacji tkankowej. Makrolidy wykazują specyficzne i korzystne klinicznie komórkowe właściwości farmakokinetyczne. Na przykład stężenie azytromycyny oraz klarytromycyny w nabłonkowym płynie płucnym jest przynajmniej 10-krotnie większe od stężenia w surowicy lub w osoczu. Stężenia te często przekraczają minimalne stężenia hamujące, które powodują śmierć 90% komórek (MIC 90%) patogenów typowych dla infekcji dróg oddechowych. Makrolidy gromadzone są typowo w komórkach zapalnych w stężeniach przekraczających nawet kilkaset razy stężenie w płynie pozakomórkowym. Zdolność do wnicania i akumulacji w obrębie fagocytów jest bardzo istotna w leczeniu infekcji spowodowanych

przez mikroorganizmy wewnątrzkomórkowe (Zhanel i in. 2001).

Makrolidy wobec niektórych patogenów wykazują ponadto tak zwany efekt poantybiotyczny, który oznacza zdolność leku do zahamowania wzrostu bakterii przez dłuższy czas po ograniczeniu ekspozycji na działanie antybiotyku. Jest to niezwykle istotne w przypadku zmniejszenia stężenia antybiotyku poniżej MIC. Efekt poantybiotyczny zależy nie tylko od rodzaju patogenu, ale również od stężenia leku, czasu ekspozycji, pH oraz wielu innych czynników. Jest dłuższy dla bakterii Gram- dodatnich w porównaniu z bakteriami Gram- ujemnymi oraz dla paciorkowców w porównaniu z gronkowcami. Jednocześnie antybiotyki wykazujące efekt poantybiotyczny mogą być stosowane rzadziej, co oznacza mniejszą liczbę dobowych dawek (Zhanel i in. 2001).

W leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych klarytromycyna jest równie skuteczna, jak erytromycyna, penicylina, ampicylina, amoksycylina i cefalosporyny (Bachand i in. 1991a, Bachand i in. 1991b, O'Neil i in. 1991, Chica i in. 1991, Chien i in. 1993, Neu i in. 1993, Anzueto i in. 2004). Wydaje się, że jest nieco lepiej tolerowana od erytromycyny i rzadziej wywołuje zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. W dwóch badaniach porównujących skuteczność klarytromycyny z trowafloksacyną oraz lewofloksacyną kliniczna skuteczność antybiotyku makrolidowego wynosiła około 87% i była podobna do porównywanych preparatów. W ocenie bakteriologicznej skuteczność terapii stwierdzono w około 85–89% przypadków. W obydwu badaniach klarytromycyna była podawana w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni (Drehobl i in. 2005, Sokol i in. 2002). W badaniu porównującym skuteczność leczenia azytromycyną stosowaną w pojedynczej dawce 2 g oraz klarytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni zarówno skuteczność kliniczna (92,6% vs 94,7%), jak i bakteriologiczna (91,8% vs 90,5%) były podobne. Obydwa preparaty były dobrze tolerowane przez pacjentów (Gotfried i in. 2002).

Definicja i mechanizmy oporności na antybiotyki makrolidowe

Termin „oporność na antybiotyki” oznacza zdolność drobnoustroju do przetrwania w obecności leku, który zaburza jego procesy życiowe i przez to hamuje wzrost i namnażanie. Z punktu widzenia mikrobiologicznego odnosi się do sytuacji, w której w celu zahamowania wzrostu mikro-

organizmów wyizolowanych z miejsca infekcji wymagane są zwiększone stężenia antybiotyków. Oporność na makrolidy powstaje najczęściej w wyniku jednego z dwóch podstawowych mechanizmów. Pierwszy z nich wiąże się z aktywnym usuwaniem erytromycyny i pozostałych makrolidów z komórki bakteryjnej za pośrednictwem aktywnej pompy. W wyniku tego procesu makrolidy nie docierają do docelowego miejsca działania, czyli do rybosomu. Należy zaznaczyć, że ten mechanizm oporności nie dotyczy linkozamidów oraz streptograminy. Aktywna pompa kodowana jest najczęściej przez gen *mef* (ang. *macrolide efflux*), u paciorkowców grupy A jest to gen *mef(A)*, u *S. pneumoniae* – *mef(E)*. Ten mechanizm oporności występuje również u gronkowców i jest kodowany przez gen *mrs(A)*. Szczepy zawierające gen *mef* wykazują przeważnie niski stopień oporności na erytromycynę (MIC 0,5–64 µg/ml) (Pechere i in. 2001).

Kolejnym istotnym mechanizmem rozwoju oporności na makrolidy jest indukowane lub konstytutywne wytwarzanie metylaz. Enzym ten powoduje specyficzną metylację adeniny w obrębie dużej podjednostki rybosomu – 50S, czego wynikiem jest zablokowanie wiązania makrolidów. Szczepy zdolne wytwarzać metylazę mają fenotyp MLSB (makrolid, linkozamid, streptogramina B). Metylaza kodowana jest przez gen *erm* (ang. *erythromycin-resistance methylase*), który ulega ekspresji w wyniku ekspozycji na makrolidy zawierające czternasto- i piętnastocząłony pierścień (Leclercq i in. 1991). Następstwem syntezy enzymu jest specyficzna dimetylacja adeniny w obrębie podjednostki 23S rybosomu. W rezultacie dochodzi do zmian konformacyjnych w rybosomalnym RNA oraz do zahamowania wiązania makrolidów. Obecność genu *erm* w szczepach *S. pneumoniae* powoduje wysoki stopień oporności (MIC ≥ 128 µg/l) na makrolidy. Podobnie jak wszystkie geny, geny *erm* występują w sprzężeniu z jednostkami promotorowymi, które ulegają indukcji w obecności substratu. Jest to dodatkowy mechanizm ich ekspresji oprócz konstytutywnie występujących genów *erm*. Głównym czynnikiem determinującym wystąpienie tego typu oporności jest rozmiar cząsteczki makrolidu, a ekspozycja na makrolidy zawierające czternasto- i piętnastocząłony pierścień jest silniejszym induktorem w porównaniu z makrolidami szesnastocząłowymi (Leclercq i in. 1991, Kamimiya in. 1997).

Badania mikrobiologiczne przeprowadzone w ramach badania PROTEKT wykazały, że najczęstszym mechanizmem odpowiedzialnym

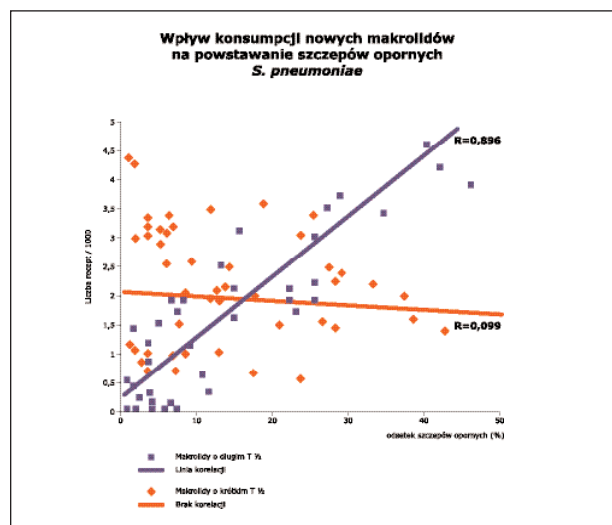
na powstanie oporności na antybiotyki makrolidowe wśród izolowanych szczepów *S. pneumoniae* w krajach europejskich jest ekspresja genu *erm(B)*, którą stwierdzono u 61,4% opornych bakterii. W trakcie pięcioletniej obserwacji nastąpił wzrost częstości występowania szczepów wykazujących zarówno ekspresję *erm(B)*, jak i *mef(A)* z 5,4% w pierwszym roku obserwacji do 7,4% w ostatnim roku ($p = 0,037$) (Canton i in. 2007). Jak wynika z analizy PROTEKT US w Stanach Zjednoczonych oporność na makrolidy wynika przede wszystkim z ekspresji *mef(A)*, od której zależy niski poziom oporności (MIC 4–8 µg/dl) (Farrell i in. 2002). W trakcie okresu poddanego analizie stwierdzono zmniejszenie częstości oporności zależnej od *mef(A)* z 69,0% w pierwszym roku obserwacji do 60,7% w piątym roku obserwacji, jednocześnie zaobserwowano wzrost częstości występowania szczepów wykazujących ekspresję *erm(B)* i *mef(A)*. Ustalono również, że ekspresja *mef(A)* wiąże się obecnie z wyższym stopniem oporności (MIC 16 µg/dl). Skutkiem może być zatem narastająca częstość niepowodzeń terapii makrolidami w leczeniu zakażeń dróg oddechowych (Farrell i in. 2006). Cennych informacji na temat ekonomicznego znaczenia oporności na makrolidy dostarczyła subanaliza, z której wynika, że w regionach gdzie oporność w populacji jest wyższa niż 25%, częstość infekcji wymagających hospitalizacji jest wyższa niż w populacjach z opornością <25% (13,1% vs 8,0%; $p < 0,001$). Średnie koszty leczenia były o około 33% wyższe w populacji z opornością >25% (Asche i in. 2008).

Czynniki ryzyka związane z opornością na antybiotyki

W ostatnich latach makrolidy są coraz częściej przepisywaną grupą antybiotyków. Jednocześnie wzrasta ilość danych przemawiających za związkami pomiędzy zwiększonym zużyciem makrolidów a narastaniem oporności wśród szczepów *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes* (Bergman i in. 2004, Pihlajamaki i in. 2001). W badaniu przeprowadzonym w Finlandii stwierdzono, że w latach 1988–1990 odsetek szczepów *S. pyogenes* opornych na erytromycynę zwiększył się z 4 do 24%, co wiązało się ze znacznym wzrostem zużycia erytromycyny. Ograniczenie stosowania tego antybiotyku spowodowało zmniejszenie częstości występowania opornych na makrolidy paciorkowców zieleniących z 16,5% w 1992 roku do 8,6% w roku 1996 (Seppälä i in. 1992). Po pojawieniu się nowszych przedstawicieli z grupy makrolidów

i zwiększonego ich stosowania nastąpił wzrost częstości występowania oporności również wśród pneumokoków (Baquero i in. 1999). Cennych informacji na ten temat dostarczyły opublikowane w roku 2006 wyniki szeroko zakrojonego badania PROTEKT (ang. *Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin*), z których wynika, że tylko w latach 2001–2005 całkowita oporność na makrolidy wśród izolowanych szczepów bakterii *S. pneumoniae* wzrosła z 30 do 37% (Bergman i in. 2004).

Ostatnio opublikowane dane wskazują, że częstość występowania opornych szczepów *S. pneumoniae* w Europie w latach 2004–2005 kształtowała się na poziomie 24,6%. Uwagę zwraca jej geograficzne zróżnicowanie: w Grecji notowano oporność u 57,1% izolowanych szczepów, natomiast w Norwegii u 6,9% (Riedel i in. 2007). Najprawdopodobniej ma to związek z prowadzoną polityką lekową i szerokim stosowaniem antybiotyków makrolidowych w terapii empirycznej infekcji dróg oddechowych, co może mieć istotne znaczenie w narastaniu zjawiska oporności (Klugman i in. 2005). Należy podkreślić, że jest to zjawisko niepokojące w świetle coraz liczniejszych doniesień przemawiających za zwiększonym ryzykiem selekcji szczepów opornych związanym ze stosowaniem makrolidów dłużej działających (Garcia-Rey i in. 2002, Kastner i in. 2001). Obawy te zdają się potwierdzać wyniki dotychczasowych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w różnych regionach świata, w których stwierdzono silną zależność pomiędzy stosowaniem azytromycyny a występowaniem szczepów opornych na makrolidy (Baquero i in. 1999, Barkai in. 2005, Garcia-Rey i in. 2002, Reinert i in. 2002) (**ryc. 1**). Analiza dotycząca porównania częstości przepisywania starszych i krócej działających oraz nowszych, dłużej działających makrolidów wykazała występowanie zależności pomiędzy stosowaniem dłużej działających makrolidów a opornością na tę grupę antybiotyków. Takiej zależności nie stwierdzono natomiast w przypadku stosowania starszych przedstawicieli makrolidów (Baquero i in. 1999, Dias i in. 2004). Jak wynika z populacyjnego badania kanadyjskiego oceniającego częstość występowania oporności na makrolidy szczepów *S. pneumoniae*, azytromycyna wykazuje większą zdolność selekcji szczepów opornych w porównaniu z klarytromycyną i erytromycyną (Davidson i in. 2003). W przypadku stosowania makrolidów podawanych w pojedynczej dawce dobowej, takich jak na przykład azytromycyna, ryzyko selekcji

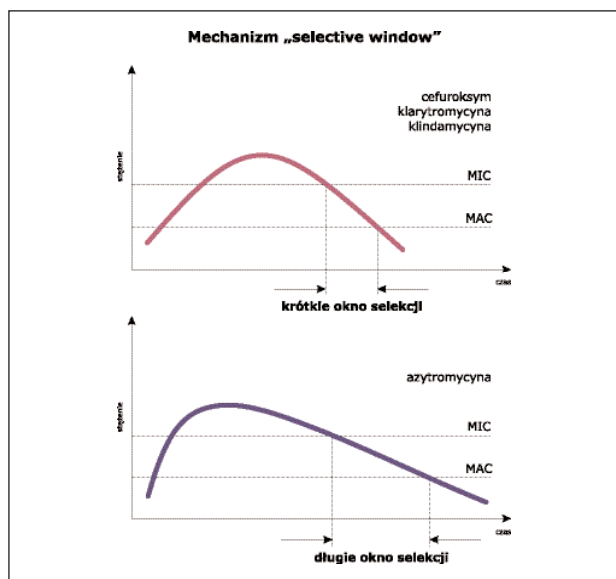


Ryc. 1. Wpływ konsumpcji nowych makrolidów na powstawanie szczepów opornych *S. pneumoniae* (na podstawie Baquero. J. Antimicrob. Chemother. 1999, 11, 35–43).

szczepów opornych jest wyższe nawet o 50% (Pihlajamaki i in. 2001).

Wydaje się, że wykazana zależność przynajmniej częściowo wynika z długiego okresu ich połowicznej eliminacji (Baquero i in. 1999). Według tej hipotezy selekcja populacji bakterii opornych na dany antybiotyk wiąże się z zakresem stężeń leku zdolnych zahamować wzrost bakterii. Kluczowym czynnikiem determinującym powstawanie oporności jest czas trwania okna selektywnego (ang. *selective window*). Podczas terapii antybiotykami z długim okresem półtrwania należy się spodziewać wydłużonego okresu ekspozycji bakterii na stężenie leku niższe od najmniejszego stężenia hamującego (MIC), co znacznie zwiększa ryzyko selekcji szczepów opornych (Klugman i in. 2004, Anon i in. 2004). W przypadku stosowania azytromycyny, której okres półtrwania, wynoszący 40–68 godzin, jest długi w porównaniu z innymi makrolidami, możemy mieć do czynienia z selekcją szczepów opornych. Pozwala to na przedłużoną ekspozycję drobnoustrojów w zainfekowanych tkankach na niskie stężenia antybiotyku, a wynika ze swoistej farmakokinetyki azytromycyny, która osiąga większe stężenie wewnątrzkomórkowo, a jej aktywność zależy od stężenia w surowicy, a nie od czasu powyżej MIC (Kastner i in. 2001) (**ryc. 2**).

Poza ogólnym wzrostem zużycia antybiotyków w krajach europejskich obserwuje się również tendencje do dużej zmienności przepisywania makrolidów w zależności od pory roku.



Ryc. 2. Mechanizm powstawania okna selektywnego (na podstawie Baquero. J. Antimicrob. Chemother. 1999, 11, 35-43).

Ta sezonowa zmienność ich stosowania jest znacznie wyraźniejsza w porównaniu ze stwierdzonym wcześniej większym ogólnym zużyciem antybiotyków czy też antybiotyków beta-laktamowych (Ferech i in. 2006, Goossens i in. 2005, Ferech i in. 2006, Coenen i in. 2006). Biorąc pod uwagę, że jednym z głównych wskazań dla tej grupy antybiotyków są infekcje dróg oddechowych, wzrastająca popularność makrolidów wynika z nieodpowiedniego ich stosowania. Najprawdopodobniej jest to związane ze stosowaniem makrolidów w leczeniu zakażeń o etiologii wirusowej, takich jak przeziębienie, grypa czy zapalenie oskrzeli. W latach 1997–2002 również w Polsce nastąpił znaczny wzrost zużycia makrolidów. W okresie objętym obserwacją zużycie klarytromycyny wzrosło niemal dwukrotnie, a azytromycyny sześciokrotnie (Coenen i in. 2006).

Warto podkreślić, że stosowanie makrolidów predysponuje do powstania oporności krzyżowej nie tylko na pozostałych przedstawicieli grupy, ale również na inne antybiotyki, w tym penicyliny. W badaniu przeprowadzonym w Finlandii wykazano występowanie zależności pomiędzy opornością na makrolidy a zużyciem tych leków w populacji, w szczególności zaś ze stosowaniem azytromycyny (Bergman i in. 2006). Podobnie, w prospektywnym badaniu oporność na erytromycynę u pacjentów z infekcją pneumokokową miała związek ze stosowaniem azytromycyny w okresie ostatnich trzech miesięcy, a 50% pobranych izolatów bakterii opornych na erytro-

mycinę pochodziło od pacjentów otrzymujących wcześniej azytromycynę. Ponadto, jak wynika z dotychczasowych obserwacji, wywiad stosowania azytromycyny wiąże się z opornością na penicyliny, ceftriakson oraz trimetoprim/sulfametoksazol (Vandekooi i in. 2005).

Zapobieganie powstawaniu oporności na antybiotyki

Jak już wspomniano, najważniejszym czynnikiem ryzyka powstawania oporności na antybiotyki jest wcześniejsza na nie ekspozycja. Zmniejszenie niepotrzebnego i niewłaściwego przepisywania antybiotyków stanowi klucz do zachowania prawidłowej efektywności. Jest to szczególnie istotne w świetle zahamowania w ostatnich latach rozwoju nowych klas leków przeciwbakteryjnych (Peterson 2006).

Podczas podejmowania decyzji o wyborze antybiotyku należy zawsze brać pod uwagę kilka czynników. Przede wszystkim trzeba prawidłowo zdiagnozować schorzenie i jego przyczynę. Ocenie należy poddać również wcześniejszą ekspozycję na antybiotyki, wpływ czynników ryzyka pacjenta na rozwój oporności czy lokalną sytuację epidemiologiczną. Podając antybiotyk, zawsze należy stosować odpowiednią dawkę w celu osiągnięcia prawidłowej eradykacji patogenu (Fuller i in. 2005, Klugman i in. 2005).

W świetle przedstawionych rozważań niezmiernie istotny jest wybór antybiotyku w minimalnym stopniu stymulującym powstawanie oporności. Jednym z parametrów farmakokinetycznych pozwalających ocenić to ryzyko jest czas półtrwania ($T_{1/2}$). Antybiotyki o dłuższym okresie półtrwania mają dłuższe okno selektywności i co za tym idzie, po ich zastosowaniu można częściej spodziewać się powstawania opornych szczepów bakteryjnych. Równie istotnym elementem jest rodzaj oddziaływania na patogeny. Antybiotyki bakteriobójcze rzadziej w porównaniu z antybiotykami bakteriostatycznymi powodują selekcję szczepów opornych (Stratton 2003). W ostatnim okresie coraz częściej podkreślana jest rola chemioterapeutyków bakteriobójczych w leczeniu infekcji dróg oddechowych (Klugman i in. 2002, Klugman i in. 2004).

Podsumowanie

Wskazania do stosowania makrolidów obejmują szeroki zakres powszechnie występujących infekcji bakteryjnych górnych i dolnych dróg oddechowych, skóry oraz tkanek miękkich. Ze względu na podobne spektrum działania przeciwbakteryjnego niektóre preparaty stanowią

doskonałą alternatywę dla pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne po podaniu penicylin. Makrolidy są jedną z najbezpieczniejszych grup antybiotyków, także dla pacjentów pediatrycznych. Podobnie jak w przypadku innych grup antybiotyków, prawidłowa i optymalna terapia za pomocą makrolidów wymaga określenia patogenu oraz występowania ewentualnej

oporności. Są to kluczowe czynniki determinujące skuteczność antybiotykoterapii. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii makrolidami należy wziąć pod uwagę także następujące aspekty: tolerancję leku, ryzyko potencjalnej interakcji ekowej, czynniki zależne od pacjenta (choroby współistniejące, stosowanie się do zaleceń lekarskich). ●

PIŚMIENNICTWO

- Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D. i in. (2004) Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130, 1-45.
- Anzueto A., Norris S. (2004) Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* 24, 1-17.
- Asche C., McAdam-Marx C., Seal B. i in. (2008) Treatment costs associated with community-acquired pneumonia by community level of antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* May, 61(5), 1162-1168.
- Bachand R.T. (1991a) A comparative study of clarithromycin and penicillin VK in the treatment of outpatients with streptococcal pharyngitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 27, (suppl. A), 75.
- Bachand R.T. (1991b) Comparative study of clarithromycin and ampicillin in the treatment of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother* 27 (suppl. A), 91-100.
- Baquero F. (1999) Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? *J. Chemother.* 11(suppl. 1), 35-43.
- Barkai G., Greenberg D., Givon-Lavi N. i in. (2005) Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 829-837.
- Bechtol L.D., Stephens V.C., Pugh C.T. i in. (1976) Erythromycin esters – comparative in-vivo hydrolysis and bioavailability. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 20, 610-622.
- Bergman M., Huikko S., Pihlajamaki M. i in. and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38, 1251-1256.
- Bergman M., Huikko S., Huovinen P. i in. (2006) Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 3646-3650.
- Cantón R., Unal S., Farrell D.J. (2007) Antibacterial resistance patterns in *Streptococcus pneumoniae* isolated from elderly patients: PROTEKT years 1-5 (1999-2004). *Int. J. Antimicrob. Agents* Dec. 30(6), 546-550. Epub. 2007 Oct. 10.
- Coenen S., Ferech M., Malhotra-Kumar S. i in. (2006) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe. *J. Antimicrob. Chemother* 58, 418-422.
- Coenen S., Ferech M., Dvorakova K. i in. (2006) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* 58, 413-417.
- Chien S.M., Pichotta P., Siepman N., Chan C.K. (1991) Treatment of community acquired pneumonia: a randomized controlled trial comparing clarithromycin (CM) and erythromycin (EM). *Program Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* 31, 244.
- Chien S.M., Pichotta P., Siepman N., Chan C.K. (1993) Canada-Sweden Clarithromycin-Pneumonia Study Group: Treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. *Chest* 103, 697-701.
- Cooper M.A., Nye K., Andrews J.M., Wise R. (1990) The pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of orally administered azithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 26, 533-538.
- Davey P.G. (1991) The pharmacokinetics of clarithromycin and its 14-OH metabolite. *J. Hosp. Infect.* 19 (suppl. A), 29-37.
- Dias R., Canica M. (2004) Emergence of invasive erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in Portugal: contribution and phylogenetic relatedness of serotype 14. *J. Antimicrob. Chemother.* 54, 1035-1039.
- Drehobl M.A., De Salvo M.C., Lewis D.E., Breen J.D. (2005) Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 128 (4), 2230-2237.
- Farrell D.J., Morrissey I., Bakker S., Felmingham D. (2002) Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. *J. Antimicrob. Chemother.* 50, 39-47.
- Farrell D.J., Canton R., Hryniewicz W. (2006) Trends in antibacterial resistance of *Streptococcus pneumoniae*: PROTEKT global years 1-5. *Clin. Microbiol. Infect.* 12(suppl. 4), P 1279.
- Ferech M., Coenen S., Malhotra-Kumar S. i in. (2006a) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* 58, 401-407.
- Ferech M., Coenen S., Dvorakova K. i in. (2006b) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.*, 58, 408-412.
- Ferrero J.L., Bopp B.A., Marsh K.C. i in. (1990) Metabolism and disposition of clarithromycin in man. *Drug Metab. Disposition* 18, 441-446.
- Fuller J.D., McGeer A., Low D.E. (2005) Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and approach to management. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24, 780-788.

- Garcia-Rey C., Aguilar L., Baquero F. i in. (2002) Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J. Clin. Microbiol.* 40, 159-164.
- Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R. i in. (2005) Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 365, 579-587.
- Gotfried M.H., Dattani D., Riffer E. i in. (2002) A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release with levofloxacin tablets in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 24, 751-763.
- Griffith R.S., Black H.R. (1964) Comparison of the blood levels obtained after single and multiple doses of erythromycin estolate and erythromycin stearate. *Amer. J. Med. Sci.* 247, 69-74.
- Guy W. (1996) Amsden, Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin: Are the Differences Real? *Clinical Therapeutics* 18, 56-72.
- Hardy D.J., Hensey D.M., Beyer J.M. i in. (1988) Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32, 1710-1719.
- Kamimiya S., Weisblum B. (1997) Induction of ermSV by 16-membered ring macrolide antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 530-534.
- Kastner U., Guggenbichler J. (2001) Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection* 29, 251-256.
- Klugman K.P. (2002) Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 36(suppl.), 3S-8S.
- Klugman K.P., Lonks J.R. (2005) Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 802-807.
- Leclercq R., Courvalin P. (1991) Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35, 1267-1272.
- Neu H.C., Chick T.W. (1993) Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections. *Chest* 104, 1393-1399.
- O'Neill S.J., Millar E.D., Coles S.J. i in. (1991) Safety and efficacy of clarithromycin in the treatment of acute mild to moderate respiratory tract infections. *Irish. Med. J.* 84, 33-35.
- Osono T., Umezawa H. (1985) Pharmacokinetics of macrolides, lincosamides and streptogramins. *J. Antimicrob. Chemother.* 16 (suppl. A), 151-166.
- Pechere J.C. (2001) Macrolide resistance mechanisms in Gram-positive cocci. *International Journal of Antimicrobial Agents* 18, S25-S28.
- Peterson L.R. (2006) Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin. Infect. Dis.* 42, 224-233.
- Pihlajamaki M., Kotilainen P., Kaurila T. i in. and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network) (2001). Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and use of antimicrobial agents. *Clin. Infect. Dis.* 33, 483-488.
- Reinert R.R., Al-Lahham A., Lemperle M. i in. (2002) Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J. Antimicrob. Chemother.* 49, 61-68.
- Retsema J., Wenchi F. (2001) Macrolides: structures and microbial targets. *International Journal of Antimicrobial Agents* 18, S3-S10.
- Riedel S., Beekmann S.E., Heilmann K.P. i in. (2007) Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 26, 485-490.
- Seppälä H., Nissinen A., Järvinen H., Huovinen S., Henriksson T., Herva E. i in. (1992) Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N. Engl. J. Med.* 326, 292-297.
- Sokol W.N., Sullivan J.G., Acampora M.D. i in. (2002) A prospective, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release with trovafloxacin in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 24, 605-615.
- Stratton C.W. (2003) Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. *Emerg. Infect. Dis.* 9, 10-16.
- Zhanel G.G., Dueck M., Hoban H.J. i in. (2001) Review of Macrolides and Ketolides. Focus on respiratory tract infections. *Drugs* 61, 443-498.
- Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K., Powis J.E., McGeer A. (2005) Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin. Infect. Dis.* 40, 1288-1297.

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie
www.magazynorl.pl

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

© Wydawca: eRejestracja Skw. Wyszyńskiego 5/49 01-015 Warszawa
 Ilustracja na okładce: Joanna Wiszniewska-Domańska. Opracowanie graficzne, skład i łamanie: M-art

www.magazynorl.pl