

www.magazynorl.pl

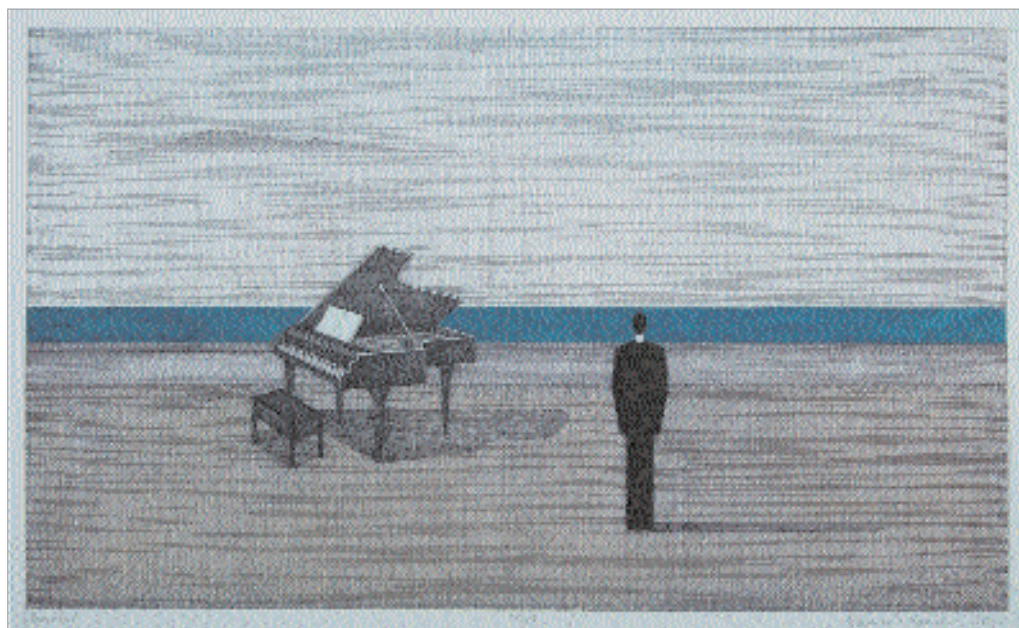
ISSN 1643-0050

# magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

WYDANIE SPECJALNE • sierpień 2009

## KLARYTROMYCyna

dr med. Magdalena Hamera



---

# KLARYTROMYCINA

dr med. Magdalena Hamera

## CLARITHROMYCIN

Over almost 20 years after its introduction and after widespread use for respiratory tract infections, clarithromycin retains potent antimicrobial activity against the most common infecting pathogens. Clarithromycin remains active *in vitro* against a wide variety of Gram-positive and Gram-negative organisms, including *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. Clarithromycin is also active *in vitro* against several atypical human pathogens, including *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella species* and *Mycoplasma pneumoniae*, which can cause community-acquired pneumonia. Clarithromycin has also potent immunomodulatory activity. The spectrum of action extends to regulation of leukocyte function and production of inflammator mediators, control of mucus hypersecretion, resolution of inflammation, and modulation of host defense mechanisms. Clarithromycin is now being used or investigated to treat chronic rhinosinusitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cystic fibrosis and diffuse panbronchiolitis. This manuscript reviews recent information on the antimicrobial activity, anti-inflammatory properties as well as pharmacokinetics and adverse effects of clarithromycin.

### Key words:

clarithromycin, antibiotic resistance, respiratory tract infection, anti-inflammatory properties, chronic rhinosinusitis

Klarytromycyna jest makrolidem o szerokim spectrum działania bakteriostatycznego wobec bakterii Gram-dodatnich oraz w mniejszym zakresie wobec bakterii Gram-ujemnych. Ważną klinicznie cechą jest jej aktywność wobec mikroorganizmów wewnątrzkomórkowych rodzaju *Mycoplasma* i *Legionella* oraz rodziny *Chlamydiaceae*.

Podstawę budowy chemicznej klarytromycyny stanowi 14-węglowy pierścień laktonowy, do którego dołączone są reszty cukrowe. Klarytromycyna, jak i inne makrolidy, w sposób odwracalny wiąże się z 23S rybosomalnym RNA, wchodzącym w skład podjednostki 50S rybosomu bakteryjnego. Hamuje proces transpeptydacji bądź translokacji, a tym samym uniemożliwia syntezę białka. Skutkiem takiego działania jest brak wzrostu komórki bakteryjnej. Klarytromycyna jest przede wszystkim antybiotykiem bakteriostatycznym, ale przy wysokim stężeniu leku w surowicy, wykazuje także działanie bakterio-bójcze w stosunku do szczególnie wrażliwych szczepów. Klarytromycyna w zauważalny sposób penetruje do wnętrza białych krwinek i makrofagów, co zrodziło zainteresowanie jej potencjalnie synergistycznym działaniem z mechanizmami odporności organizmu gospodarza.

## PRZECIWBAKTERYJNE DZIAŁANIE KLARYTROMYCINY

### Spektrum działania

Klarytromycyna ma potencjalnie szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego, które obejmuje ziarenkowce Gram-dodatnie, szczególnie paciorkowce: *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*, również większość szczepów gronkowca złocistego (oporność pośród nich narasta gwałtownie) oraz niektóre szczepy enterokoków (Anzueto i Norris 2004). Badania przeprowadzone w warunkach *in vitro* wykazały większą skuteczność klarytromycyny w porównaniu z erytromycyną w działaniu wobec wrażliwych paciorkowców i gronkowców (Peters i Clissold 1992).

ARTYKUŁ SPONSOROWANY

---

Katedra i Klinika Otolaryngologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk

---

Pośród innych bakterii Gram-dodatnich wrażliwe na klarytromycynę pozostają: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* i *Listeria monocytogenes*. Klarytromycyna jest skuteczna również wobec beztlenowych bakterii Gram-dodatnich z rodzaju *Clostridium*, jednak *Propionibacterium acnes* i rodzaj *Nocardia* różnią się wrażliwością.

Pośród bakterii Gram-ujemnych klarytromycyna jest najbardziej skuteczna wobec ziarenkowców: *Neisseria meningitidis* i *Neisseria gonorrhoeae* oraz *Moraxella catarrhalis*. Zazwyczaj wrażliwe są również bakterie z rodzaju *Bordetella*, *Brucella*, *Flavobacterium* i *Legionella*, podobnie jak *Helicobacter pylori* i większość szczepów *Campylobacter jejuni*.

*Haemophilus ducreyi* jest wrażliwy na działanie klarytromycyny, natomiast *Haemophilus influenzae* już nieco mniej. W warunkach *in vivo* aktywność klarytromycyny wobec *H. influenzae* jest wspomagana przez jej główny metabolit 14-hydroksyklarytromycynę.

Klarytromycyna jest nieskuteczna wobec bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz wielu szczepów Gram-ujemnych beztlenowców *Bacteroides fragilis* i rodzaju *Fusobacterium*.

Zazwyczaj wrażliwe na działanie klarytromycyny są: rodzaj *Actinomyces*, rodzina *Chlamydiaceae*, riketsje, krętki: *Treponema pallidum* i *Borrelia burgdorferi*, niektóre mykoplasmy (*Mycoplasma pneumoniae*) oraz niektóre mykobakterie oportunistyczne: *Mycoplasma scrofulaceum* i *Mycoplasma kansasii*. Klarytromycyna charakteryzuje się większą aktywnością niż erytromycyna i azytromycyna wobec *Mycobacterium avium-intracellulare* i *Mycobacterium leprae* (Alvarez-Elcoro i Enzler 1999). Klarytromycyna może zwiększać aktywność etambutolu, izoniazydu, pyrazynamidu i ryfampicyny w ich działaniu na *Mycobacterium tuberculosis* (Cavalieri i in. 1995, Mor i Esfandiari 1997).

Grzyby, drożdże i wirusy nie są wrażliwe na działanie klarytromycyny.

Makrolidy mają ograniczone bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne w stosunku do *Pseudomonas aeruginosa*. W czasie przedłużonej ekspozycji na antybiotyk makrolidowy w warunkach *in vitro* obserwuje się jednak działanie bakteriostatyczne, a także działanie synergistyczne z innymi antybiotykami aktywnymi wobec pałeczki ropy błękitnej (Bui i in. 2000, Tateda i in.

1993, 1996). Erytromycyna i klarytromycyna wykazują największą skuteczność w opisanych badaniach. Zaobserwowana aktywność może być przyczyną zdolności makrolidów do redukcji macierzy biofilmu bakteryjnego wytwarzanego przez niektóre szczepy *P. aeruginosa* (Yasuda i in. 1993).

### Współdziałanie z innymi antybiotykami

Makrolidy, a wśród nich klarytromycyna, tak jak inne antybiotyki bakteriostatyczne mogą antagonizować działanie antybiotyków bakteriobójczych. W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* z penicylinami, cefalosporynami czy gentamycyną obserwowano takie reakcje. W praktyce klinicznej efekty jednoczesnego stosowania antybiotyków bakteriostatycznych i bakteriobójczych są złożone i zależą od organizmu gospodarza. Z powodu bezpośredniego sąsiedztwa rybosomalnego miejsca wiązania klarytromycyna może kompetycyjnie hamować efekt działania chloramfenikolu lub linkosamidów np.: klindamycyny. Natomiast działanie synergistyczne obserwowano w przypadku równoległego stosowania makrolidów i sulfonamidów, szczególnie wobec *Haemophilus influenzae* (Peters i Cishold 1992).

### Oporność

Opisano wiele mechanizmów oporności bakterii na makrolidy. Najbardziej popularna jest przekazywana przez plazmidy zdolność do metylowania RNA rybosomalnego. Jej wynikiem jest zmniejszona podatność na wiązanie się antybiotyku z podjednostką 50S rybosomu. Odpowiada ona za oporność krzyżową pomiędzy erytromycyną, innymi makrolidami, linkosamidami i streptograminą B, ponieważ wszystkie one dzielą się miejscem wiązania rybosomu bakteryjnego. Ten rodzaj oporności odnosi się do fenotypu MLSB i występuje wśród gronkowców, a rzadziej paciorkowców, ale także wśród innych gatunków, np.: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria* i rodzaju *Legionella* (Leclercq 2002).

Obniżona zdolność wiązania się antybiotyku z rybosomem może być również wynikiem mutacji chromosomalnej, która zmienia białko rybosomalne w jednostce 50S. Mutacja ta warunkuje znaczny stopień oporności na makrolidy. Opisana postać oporności występuje u *E. coli*

---

i niektórych szczepów *Str. pyogenes* oraz prawdopodobnie *S. aureus* (Anzueto i Norris 2004, Leclercq 2002).

Inny mechanizm, przekazywany przez plazmidy, może być częściowo odpowiedzialny za wzrastającą oporność bakterii Gram-ujemnych z rodziny *Enterobacteriaceae*. Polega on na wytwarzaniu białka, które powoduje aktywne usuwanie leku z komórek bakteryjnych. Mechanizm ten odnosi się do fenotypu MS. Bakterie odporne na działanie makrolidów o pierścieniu 14-węglowym pozostają wrażliwe na działanie makrolidów o pierścieniu 16-węglowym i linkosamidów (Andrews 2004, Leclercq 2002).

Częstość występowania oporności różni się bardzo w zależności od miejsca zakażenia i od organizmu. Problem oporności zazwyczaj jest nieistotny w przypadku krótkotrwałej terapii zakażeń, jest natomiast dość powszechny podczas długotrwałego leczenia, np. w zapaleniu wsierdza wywołanym przez gronkowca złocistego (Anzueto i Norris 2004).

Częstość występowania oporności wśród paciorkowców jest generalnie niższa niż w przypadku gronkowca złocistego, ale prezentuje zależność geograficzną (Lonks i Medeiros 1993). Oporność na klarytromycynę i inne makrolidy występuje częściej wśród szczepów penicylinoopornych niż wśród szczepów penicylinowrażliwych (Barry i in. 1997). Niepokojący jest fakt izolowania opornych na klarytromycynę szczepów *Helicobacter pylori* oraz szczepów rodzaju *Mycobacterium* (Grove i Koutsouridis 2002, Hultén i in. 1997, Kalach i in. 2001, López-Brea i in. 1997, Nash i Inderlied 1995, Versalovic i in. 1996, Wallace i in. 1996). Oporność *Mycobacterium avium-intracellulare* narasta szybko w czasie monoterapii klarytromycyną, dlatego wskazane jest stosowanie terapii łączonej. Niestety, opisano przypadki oporności *M. avium-intracellulare* na klarytromycynę pomimo terapii łączonej uogólnionego zakażenia chorych na AIDS (De Wit i in. 1993).

#### **Wskazania do leczenia przeciwbakteryjnego**

Z klinicznego punktu widzenia najważniejsza jest aktywność klarytromycyny wobec *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* jako najczęstszych patogenów bakteryjnych wywołujących ostre

zapalenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zatok przynosowych oraz ucha środkowego. Spektrum działania przeciwbakteryjnego klarytromycyny, a także właściwości farmakokinetyczne powodują, że jest ona skutecznym lekiem w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc (bakteryjnego oraz wywołanego przez drobnoustroje atypowe) oraz w wielu przypadkach zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli. W poważnych zakażeniach wywoływanych przez *H. influenzae* lekami z wyboru są cefalosporyny III generacji, ale w infekcjach o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym możliwe jest stosowanie klarytromycyny (Anonymous 2002).

Klarytromycyna stosowana jest również w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich: róży, liszajca zakaźnego, zapalenia mieszków włosowych i czyrączności, jak również w zakażeniach ran wywołanych przez *S. aureus* i *Str. pyogenes* oraz zakażeniach jamy ustnej i okołozębnych.

Klarytromycynę wykorzystuje się w leczeniu trądu oraz w zapobieganiu i leczeniu oportunistycznych zakażeń mykobakteriami (u chorych zakażonych HIV z liczbą leukocytów mniejszą lub równą 100/mm<sup>3</sup>).

W niektórych krajach klarytromycyna jest stosowana (alternatywnie do penicylin) w profilaktyce zapalenia wsierdza, po operacjach przeprowadzonych w jamie ustnej, drogach oddechowych i przełyku oraz po zabiegach stomatologicznych.

Klarytromycyna jest jednym z antybiotyków podawanych w celu eradykacji *Helicobacter pylori* w terapii potrójnej choroby wrzodowej. Najczęściej stosuje się ją równolegle z metronidazolem lub amoksycyliną i inhibitorem pompy protonowej.

#### **ZASTOSOWANIE KLARYTROMYCYNY W CHOROBAH INFEKCYJNYCH**

W leczeniu ostrego zapalenia gardła antybiotykami z wyboru są penicyliny. Klarytromycyna może stanowić alternatywę dla penicylin, szczególnie w grupie chorych z nadwrażliwością na antybiotyki beta-laktamowe. Stosowanie klarytromycyny jest tym bardziej usprawiedliwione, że 20–40% przypadków ostrego zapalenia migdałków podniebiennych i gardła jest wywoływana przez drobnoustroje atypowe

---

(Krenke 2006). Większość przypadków zapalenia gardła ma etiologię wirusową. Antybiotykoterapię należy włączyć wówczas, gdy udział bakterii zostanie udokumentowany szybkimi testami diagnostycznymi czy hodowlą bakteryjną (Dzierżanowska 2006).

Gdy zachodzi potrzeba leczenia przyczynowego ostrego zapalenia krtani i tchawicy makrolidy, a wśród nich klarytromycyna, stanowią leczenie z wyboru. Obok wirusów najczęstszymi patogenami są tu *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydo-phila pneumoniae* (Dzierżanowska 2006).

Makrolidy są również lekami pierwszego rzutu w antybiotykoterapii krztuśca.

W przypadku bakteryjnego zapalenia ucha środkowego zarówno u dzieci, jak i u dorosłych makrolidy stanowią alternatywę leczenia w grupie chorych z nadwrażliwością na antybiotyki beta-laktamowe.

W ostrym zapaleniu zatok przynosowych należy rozważyć antybiotykoterapię w przypadku nasilenia się objawów po 5 dniach trwania choroby oraz we wszystkich ciężkich przypadkach (EPOS 2007). Włączając leczenie empiryczne, powinno się pamiętać o oporności bakterii. *S. aureus* w ostrym zapaleniu zatok przynosowych jest równie częstym patogenem jak *Str. pneumoniae* (Gromek i Krzeski 2007). W tej jednostce chorobowej makrolidy również stanowią alternatywę dla pacjentów z nadwrażliwością na beta-laktamy. Wybór klarytromycyny spośród innych antybiotyków makrolidowych może być uzasadniony jej relatywnie wysoką aktywnością wobec *H. influenzae* (Dzierżanowska 2006).

Brak jest jeszcze jednoznacznych danych określających rolę drobnoustrojów atypowych w ostrym zapaleniu ucha środkowego i ostrym zapaleniu zatok przynosowych (Krenke 2006).

W przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych antybiotykoterapię stosuje się w połączeniu z glikokortykosteroidami jako radykalne leczenie zachowawcze zaostrzeń choroby i leczenie zachowawcze w okresie okołoperacyjnym. Leczenie antybiotykiem powinno być prowadzone przez 6–8 tygodni, a w okresie okołoperacyjnym 10–14 dni przed zabiegiem (Gromek i Krzeski 2007). Antybiotykoterapia powinna opierać się na wynikach badania bakteriologicznego wydzielin z zatok przynosowych. W leczeniu zaostrzeń często uzasadnione jest włączenie leczenia empirycznego i ewentualna weryfikacja

po uzyskaniu antybiogramu. W badaniach bakteriologicznych pobranego materiału stwierdza się *Staphylococcus koagulazo-ujemny*, *S. aureus*, *Str. viridans*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* i *S. pneumoniae* oraz pałeczki Gram-ujemne (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004). Uważa się, że z powodu wieloletniego przebiegu choroby, wielokrotnych antybiotykoterapii i leczenia operacyjnego całkowita eradykacja drobnoustrojów nie jest możliwa (Gromek i Krzeski 2007). Stwierdzono, że klarytromycyna ma zdolność zmniejszania macierzy biofilmu bakteryjnego w zatokach przynosowych, złożonego również z bakterii opornych na antybiotyki makrolidowe (Post i in. 2004, Yasuda i in. 1993). Właściwości te, obok działania przeciwzapalnego i immunomodulującego (opisane poniżej) sprawiły, że klarytromycyna znalazła zastosowanie w schemacie długoterminowego zachowawczego leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (Górski i Gromek 2005, Ragab i in. 2004, Wallwork i Coman 2004).

Ostre zapalenie oskrzeli ma najczęściej etiologię wirusową i u osób immunokompetentnych rzadko dochodzi do nadkażenia bakteryjnego. W 20% przypadków patogeny stanowią drobnoustroje atypowe i w leczeniu makrolidy, a pośród nich klarytromycyna, należą do antybiotyków pierwszego rzutu zarówno u dzieci, jak i dorosłych (Dzierżanowska 2006, Zhang i in. 2000).

Wirusy są również najczęstszą przyczyną zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli, ale z ropnej płwociny można wyhodować *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. W tych przypadkach wybierając klarytromycynę jako formę terapii empirycznej, należy kierować się informacjami dotyczącymi oporności wymienionych patogenów w danym regionie geograficznym (Anzueto i Norris 2004).

W leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym klarytromycyna obok erytromycyny stanowi lek alternatywny w grupie chorych z nadwrażliwością na antybiotyki beta-laktamowe. Zaleca się również dodanie antybiotyku makrolidowego do penicyliny w przypadku braku poprawy po trzech dobach leczenia (Dzierżanowska 2006). W grupie pacjentów, u których możemy się spodziewać cięższego przebiegu zapalenia płuc z uwagi na współistniejące choroby przewlekłe oraz w grupie chorych hospitalizowanych, klarytromycynę

---

stosuje się jako jeden z antybiotyków w terapii łączonej z beta-laktamami.

Makrolidy, a wśród nich klarytromycyna, są antybiotykami z wyboru w przypadku epidemii mykoplazmatycznego zapalenia płuc i jeśli zachodzi podejrzenie zakażenia bakteriami z rodzaju *Legionella*.

### **Zasady dawkowania klarytromycyny w chorobach infekcyjnych**

Klarytromycyna w chorobach infekcyjnych jest stosowana doustnie lub w postaci wlewów dożylnych.

Doustnie w grupie dorosłych najczęściej stosowana jest w dawce 250 mg dwa razy na dobę, a w przypadku zakażeń o ciężkim przebiegu dawka może być zwiększona do 500 mg, również dwa razy na dobę. Tabletki 500 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu pozwalają na stosowanie klarytromycyny raz dziennie. Leczenie powinno trwać 7–14 dni. U dzieci powyżej 6 miesiąca życia dawka wynosi 7,5 mg/kg masy ciała, dwa razy dziennie przez 5–10 dni.

Parenteralnie lek w postaci 0,2% roztworu klarytromycyny stosuje się w dawce 500 mg dwa razy dziennie, we wlewie dożylnym podawanym w ciągu 60 minut. Terapia dożylna może być kontynuowana przez 2–5 dni, a następnie powinna zostać zastąpiona przez terapię doustną, o ile jest to możliwe.

W przypadku leczenia uogólnionego zakażenia *M. avium-intacellulare* oraz *M. leprae* klarytromycyna może być stosowana w postaci doustnej w dawce 500 mg dwa razy dziennie, ale powinna być podawana jednocześnie z innymi lekami skutecznymi wobec mykobakterii (Barradell i in. 1993).

W eradykacji *H. pylori*, związanej z chorobą wrzodową, klarytromycynę podaje się zwykle w dawce 500 mg dwa razy dziennie równolegle z innymi antybiotykami oraz z inhibitorem pompy protonowej lub antagonistą receptora H<sub>2</sub> przez 7–14 dni (Markham i McTavish 1996).

Dawki mogą wymagać modyfikacji w przypadku niewydolności nerek. W schyłkowej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/minutę) dawka klarytromycyny powinna być zmniejszona o połowę.

### **Przeciwzapalne właściwości klarytromycyny**

Antybiotyki makrolidowe oprócz swego zasadniczego działania przeciwbakteryjnego

wywierają efekt immunomodulujący (Amayasu i in. 2000, Anderson i in. 1996, Culic i in. 2001, Garey i in. 2000, 2003, Jaffe i in. 2001, Postuła 2007, Rubin i in. 2004, Shinkai i in. 2008, Zalewska-Kaszubska i Górska 2001).

Zainteresowanie właściwościami przeciwzapalnymi antybiotyków makrolidowych sięga początku lat 60., kiedy to stwierdzono, że stosowanie troleandomycyny pozwala zmniejszyć dawkę glikokortykosteroidu u chorych z ciężką astmą. Po 20 latach badań i obserwacji immunomodulująca terapia makrolidami stała się standardem leczenia w rozsianym zapaleniu oskrzelików. Obecnie erytromycyna i klarytromycyna są na świecie szeroko stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Ostatnie lata to badania nad możliwością wykorzystania antybiotyków makrolidowych w terapii mukowiscydozy (Shinkai i in. 2008).

Makrolidy w dawkach niższych niż te stosowane w leczeniu przeciwbakteryjnym mają wiele działań wpływających na układ immunologiczny i na reakcję zapalną.

Działanie to obejmuje hamowanie wytwarzania i wydzielania cytokin prozapalnych. Makrolidy stymulowane przez endotoksyny bakteryjne hamują wytwarzanie i wydzielanie przez komórki nabłonka dróg oddechowych IL-6, IL-8 oraz GM-CSF (Suzuki i in. 1997). Erytromycyna i klarytromycyna zmniejszają wytwarzanie IL-8 w prawidłowych i transformowanych komórkach nabłonka dróg oddechowych (Takizawa i in. 1997).

Makrolidy hamują wytwarzanie IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  w monocytach (Suzuki i in. 1999), IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  i GM-CSF w komórkach tucznych (Shimane i in. 2001) oraz IL-8, ENA-78 (białko nabłonkowe aktywujące neutrofile), MIP-1 (białko zapalne makrofagów) w makrofagach i leukocytach (Schultz i in. 2000). Makrolidy hamują działanie limfocytów Th2 (Morikawa i in. 2002) oraz zmniejszają wytwarzanie IFN- $\gamma$  w limfocytach T pamięci (Hirohata i Nakanishi 1995).

Mechanizm molekularny tych działań nie został jeszcze jednoznacznie wyjaśniony. W stymulowanych przez TNF- $\alpha$  komórkach BET-1A (hodowla ludzkich komórek nabłonka oskrzeli) klarytromycyna hamuje transkrypcję genu dla IL-8 głównie przez obniżenie wiązania białka aktywującego (AP-1). Proces ten wymaga co najmniej 96-godzinnej ekspozycji na klarytromycynę

---

i jest mniej nasilony niż w przypadku glikokortykosteroidów. Sugeruje to, że klarytromycyna wpływa na promocję IL-8 pośrednio (Abe i in. 2000).

Makrolidy hamują również wytwarzanie cząsteczek adhezyjnych, od których zależy migracja neutrofilów do tkanek. Klarytromycyna zmniejsza ekspresję cząsteczek adhezyjnych integryny LFA-3 (antygen związany z czynnością limfocytów) i adresyny VCAM-1 (cząsteczka adhezji komórkowej naczyń) na fibroblastach (Matsuoka i in. 1996).

Komórki stanu zapalnego używając indukowanej syntetazy tlenku azotu (iNOS), mogą wytwarzać izoformy NO, które wzmagają zapalenie i powodują zniszczenie nabłonka. W warunkach *in vitro* obserwowano zahamowanie wytwarzania NO pod wpływem działania makrolidów (Kohri i in. 2000, Tamaoki i in. 1999, Terao i in. 2003).

Bakterie Gram-ujemne, jak *P. aeruginosa*, mają zdolność do tworzenia biofilmu. Zakażenie jest inicjowane przez zamocowanie się *P. aeruginosa* do komórek gospodarza za pomocą cząsteczek adhezyjnych. Następnie bakterie wydzielają liczne uszkodzające toksyny i enzymy oraz tracą rzęski i witki. Teraz mogą poruszać się tylko przez skurcz i rozkurcz całej komórki. Rozpoczynają wytwarzanie białek niezbędnych do sygnalizacji bakteryjnej (ang. *quorum sensing*) w biofilmie, a następnie wytwarzanie alginatu polisacharydowego, używając dehydrogenazy guanozyno difosfo-D-mannozy (*guanosine diphospho-D-mannose dehydrogenase* – GMD) (Palmer i Górski 2006, Shinkai i in. 2008).

Makrolidy mogą zmniejszać formowanie biofilmu bakteryjnego przez hamowanie kluczowego w tej biosyntezie enzymu GMD (Mitsuya i in. 2000) oraz upośledzać poruszanie się w mechanizmie skurczu i rozkurczu komórek bakterii (Woźniak i Keyser 2004). Makrolidy hamują również ekspresję genów flageliny, która jest głównym budulcem filamentów witek bakteryjnych, uniemożliwiając poruszanie się *P. aeruginosa* również w ten sposób (Kawamura-Sato i in. 2000, 2001). Stwierdzono, że w mysim modelu zapalenia płuc klarytromycyna zmniejsza liczbę żywych bakterii w biofilmie utworzonym przez *P. aeruginosa* (Yanagihara i in. 2002).

Wydzielanie śluzu i jego klirens stanowi pierwszą linię obrony dróg oddechowych przed infekcją. Przewlekły stan zapalny powoduje przerost komórek kubkowych i gruczołów

śluzowych, a co za tym idzie nadmierne wydzielanie śluzu (Rubin 2002), pozbawia także komórki walcowate rzęsek. W badaniach klinicznych makrolidy poprawiają klirens śluzowo-rzęskowy, zmniejszają nadreaktywność oskrzeli i ilość leukocytów w płwocinie (Jaffe i in. 2001).

W randomizowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że klarytromycyna zmniejsza objętość odkrztuszanej płwociny u 50% pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli oraz rozsiałym zapaleniem oskrzelików. Zwiększa elastyczność płwociny, ale nie zmienia jej lepkości (Tamaoki i in. 1995b). Klarytromycyna i erytromycyna hamują ekspresję mRNA dla genu kodującego mucynę (MUC5AC) oraz wytwarzanie białek śluzu w komórkach NCI-H292 (hodowla komórek raka śluzowo-naskórkowego) i komórkach nabłonka błony śluzowej nosa (Shimizu i in. 2003). Klarytromycyna stosowana przez 7 dni zmniejszała ekspresja genu MUC5AC w homogenacie mysiej tkanki płucnej (Kaneko i in. 2003).

Erytromycyna, roksytromycyna i klarytromycyna zmniejszają kurczliwość mięśni gładkich izolowanych z ludzkich oskrzeli (Tamaoki i in. 1995a). Erytromycyna i klarytromycyna hamują wydzielanie endoteliny 1 z komórek nabłonka oskrzeli, co również może obniżyć podatność oskrzeli na skurcz (Takizawa i in. 1998).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem klarytromycyny wykazano złagodzenie objawów i poprawę funkcji układu oddechowego u pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi dróg oddechowych. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok stwierdzono zmniejszenie nasilenia objawów choroby, rozmiaru polipów i ilości cytokin prozapalnych. W grupie chorych z POChP oraz chorych z astmą oskrzelową obserwowano poprawę objawów subiektywnych, zmniejszenie ilości zaostrzeń oraz lepsze parametry spirometryczne (Postuła 2007).

Uważa się, że makrolidy zmniejszają metabolizm glikokortykosteroidów (Shinkai i in. 2008). W grupie chorych na astmą steroidozależną w czasie jednoczesnego podawania klarytromycyny obserwowano poprawę objawów subiektywnych, a także możliwość redukcji dawki glikokortykosteroidu (Garey i in. 2000). Klarytromycyna podawana pacjentom ze stabilną astmą oskrzelową i z współistniejącą infekcją *M. pneumoniae* lub *C. pneumoniae*, potwierdzoną PCR (ang. *polymerase chain reaction* – polimerazowa reakcja

---

łańcuchowa) znamienne statystycznie poprawiała wartość forsowanego wydechu pierwszosekundowego (FEV-1) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz grupą bez współistniejącej infekcji (Kraft i in. 2002).

Makrolidy ze względu na swe właściwości immunomodulujące są stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych u dorosłych. Skuteczność terapii jest szczególnie dobrze udokumentowana w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych bez polipów, w którym dominuje zapalenie neutrofilowe (EPOS 2007, Gromek i Krzeski 2006). Erytromycyna i klarytromycyna były stosowane również u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami. Po 3 miesiącach terapii zmniejszyła się ilość IL-8 w popłuczynach z nosa. Stwierdzono również istotną statystycznie korelację pomiędzy spadkiem ilości IL-8 w popłuczynach a zmniejszeniem się rozmiaru polipów (Yamada i in. 2000). Wykazano, że długotrwałe leczenie antybiotykami w przypadku przewlekłego zapalenia zatok z polipami jest istotne w późnych nawrotach choroby. Nie ustalono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa tego rodzaju terapii u dzieci z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych (EPOS 2007).

Zaleca się leczenie dłuższe niż 12 tygodni. Nie ustalono jednoznacznie maksymalnej długości leczenia, dlatego decyzja o jego zakończeniu powinna być dostosowana do potrzeb każdego przypadku klinicznego (EPOS 2007). Nie ustalono również dawki dobowej, która powinna być stosowana w leczeniu immunomodulującym makrolidami. W badaniach klinicznych klarytromycyna jest stosowana w dawce 200–500 mg na dobę (Shinkai i in. 2008). Niektórzy autorzy dopatrują się braku spodziewanych wyników badań w zbyt wysokich dawkach leku. Właściwości przeciwzapalne makrolidów obserwowano tylko po dawkach niższych niż działające przeciwbakteryjnie (Ordonez i in. 2001).

### **Farmakokinetyka i farmakodynamika klarytromycyny**

Klarytromycyna dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jej biodostępność jako leku macierzystego wynosi ponad 50%. Wchłanianie klarytromycyny jest niezależne od obecności pokarmu. Stężenie maksymalne w surowicy osiąga po 2–3 godzinach od chwili

podania leku. Klarytromycyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P-450 – CYP1A2 i CYP3A4, głównie do 14-hydroksyklarytromycyny. Klarytromycyna jest wyjątkowym antybiotykiem, ponieważ jej główny metabolit, pojawiający się w surowicy po 3 godzinach od chwili podania leku macierzystego, jest aktywny biologicznie. Stężenie maksymalne klarytromycyny w surowicy, po podaniu doustnie dawki jednorazowej 250 mg wynosi 900 nanogram/ml, a jej głównego metabolitu 600 nanogram/ml. W stanie stacjonarnym, w trakcie stosowania tabletek 250 mg co 12 godzin lub tabletek 500 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu co 24 godziny, maksymalne stężenie klarytromycyny osiąga wartości 1–1,9 mikrogram/ml (Guay i in. 2001). Dawka 250 mg podawana co 12 godzin w postaci zawiesiny powoduje, że stężenie leku w stanie stacjonarnym wynosi około 2 mikrogram/ml.

Farmakokinetyka klarytromycyny jest nieliniowa i zależy od dawki. Wysokie dawki leku dają nieproporcjonalnie wysokie stężenia leku macierzystego z powodu wysycenia szlaków metabolicznych (Rodvold 1999).

Klarytromycyna i jej główny metabolit 14-hydroksyklarytromycyna dobrze przenikają do tkanek, z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego. Stężenie osiągnięte w tkankach jest kilkakrotnie wyższe niż osiągnięte w surowicy. Stężenie klarytromycyny w tkance migdałków podniebiennych i w tkance płucnej jest 2–6 razy wyższe niż w surowicy. Stężenie klarytromycyny i jej aktywnego metabolitu w pęcherzykach płucnych 10-krotnie, a w obecnych tam makrofagach 100-krotnie przewyższa stężenie w surowicy (Bearden i in. 1999). Penetracja aktywnego metabolitu do płuc ma ważne implikacje kliniczne. Badania *in vitro* wykazały, że aktywność klarytromycyny wobec *H. influenzae* jest wzmacniana przez obecność 14-hydroksyklarytromycyny, której aktywność w tym przypadku jest dwukrotnie większa niż leku macierzystego (Hoover i in. 1992).

Klarytromycyna jest aktywnie wychwytywana przez komórki fagocytarne, dlatego wykazuje dużą aktywność wobec pasożytów wewnątrzkomórkowych.

Klarytromycyna jest wydalana z żółcią przez przewód pokarmowy. W stanie stacjonarnym około 20% leku podawanego w dawce 250 mg, 30% leku w dawce 500 mg oraz około 40% leku



---

w dawce 250 mg w postaci zawiesiny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. 14-hydroksyklarytromycyna i inne metabolity są także wydalone z moczem w ilości 10–15% podanej dawki. Ostateczny czas półtrwania klarytromycyny wynosi około 3–4 godziny u chorych otrzymujących 250 mg leku dwa razy dziennie i około 5–7 godzin u otrzymujących 500 mg dwa razy dziennie. Czas półtrwania 14-hydroksyklarytromycyny wynosi 6,9–8,7 godziny. W niewydolności nerek czas półtrwania leku jest wydłużony.

### **Przeciwwskazania i ostrzeżenia**

Klarytromycyny nie należy podawać chorym z nadwrażliwością na makrolidy.

Z powodu ryzyka wydłużenia odcinka QT oraz wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* nie należy stosować klarytromycyny jednocześnie z cisaprydem, pimozydem i terfenadyną.

Należy zachować szczególną ostrożność w grupie chorych z niewydolnością nerek i/lub wątroby. U chorych z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 30 ml/min, należy zmniejszyć dawkę leku i nie stosować preparatów w dawce 500 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku u niemowląt poniżej 6 miesiąca życia.

### **Działania niepożądane**

Profil tolerancji klarytromycyny został ustalony po latach intensywnego stosowania leku i na podstawie setek przeprowadzonych badań.

Klarytromycyna jest na ogół dobrze tolerowanym lekiem i poważne działania niepożądane występują rzadko. Najczęściej występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jednak rzadziej i o mniejszym stopniu nasilenia niż po zastosowaniu najstarszego z makrolidów – erytromycyny (Rubinstein 2001). U dorosłych najczęściej obserwowano biegunkę, nudności i zaburzenia smaku (3% leczonych), u dzieci biegunkę (6%), wymioty (6,3%), ból brzucha (2,4%) i ból głowy (1,6%) (Anzueto i Norris 2004, Craft i Siepman 1993). Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego pojawiają się zarówno po podaniu leku w postaci doustnej, jak i dożylniej. Wynikają one najprawdopodobniej z pobudzającego działania klarytromycyny na perystaltykę przewodu pokarmowego. Są zależne od dawki i częściej

pojawiają się w grupie pacjentów młodszych. Zwykle są łagodne i przemijające.

W trakcie leczenia klarytromycyną może występować zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka oraz przebarwienia zębów poddające się czyszczeniu w gabinecie stomatologicznym.

Opisano przypadki nadkażenia drobnoustrojami opornymi – pseudobłoniastego zapalenia jelit spowodowanego przez *Clostridium difficile* (Braegger i Nadal 1994).

Reakcje nadwrażliwości na klarytromycynę są bardzo rzadkie i mogą występować w postaci świądu, pokrzywki i wysypki skórnej, a także w nielicznych przypadkach – reakcji anafilaktycznej.

Opisano pojedyncze przypadki trombocytopenii i plamicy małopłytkowej związane z leczeniem klarytromycyną (Alexopoulou i in. 2002, Oteo i in. 1994, Price i Tuazon 1992). Trombocytopenia z towarzyszącym zapaleniem śródmiąższowym nerek, zapaleniem wątroby i podwyższonym stężeniem amylazy w surowicy wystąpiła jako przypadek reakcji alergicznej na klarytromycynę (Baylor i Williams 1999).

Stwierdzono przemijający wpływ klarytromycyny na ośrodkowy układ nerwowy: niepokój, zawroty głowy, bezsenność, koszmary senne, omamy, splątanie, drgawki i zaburzenia słuchu. Opisano objawy ostrej psychozy u pacjentów otrzymujących klarytromycynę jako eradykację zakażenia *H. pylori*, a także u chorych na AIDS w wieku podeszłym (Gómez-Gil i in. 1999).

Inne opisane działania niepożądane to występujące sporadycznie hipoglikemia i leukopenia. Istnieją również doniesienia o śródmiąższowym zapaleniu nerek i ich niewydolności w wyniku stosowania klarytromycyny.

W grupie chorych z upośledzeniem odporności, otrzymujących klarytromycynę w postaci doustnej jako część protokołu terapii uogólnionego zakażenia *M. avium-intracellulare*, obserwowano zmętnienie rogówki, które ustępowało po zakończeniu leczenia (Dorrell i in. 1994). W grupie chorych przyjmujących przez długi okres krople do oczu zawierające klarytromycynę z powodu zapalenia twardówki wywołanego przez *M. avium-intracellulare* stwierdzono złogi podnabłonkowe w rogówce. Nie powodowały one żadnych dolegliwości ze strony narządu wzroku i rozpuściły się po zakończeniu terapii (Tyagi i in. 1999).

Wydłużenie odcinka QT oraz zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes* opisano u pacjentów

---

z chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością nerek lub wątroby. Wydaje się, że współistnienie chorób przewlekłych mogło nasilać podatność na takie działanie klarytromycyny (Lee i in. 1998).

Klarytromycyna może powodować żółtaczkę cholestatyczną i być przyczyną przejściowego uszkodzenia wątroby z podwyższeniem enzymów wątrobowych. Opisano przypadek gwałtownie postępującej niewydolności wątroby w trakcie leczenia klarytromycyną, która uległa poprawie zaraz po zaprzestaniu podawania leku. Klarytromycyna uważana jest tu za sprawcę, aczkolwiek istnieje możliwość, że spowodowała ona wzrost stężenia isradypiny, innego leku o działaniu hepatotoksycznym, który był jednocześnie przyjmowany (Tietz i in. 2003).

W kilku przypadkach opisano gorączkę i naciek eozynofilowy w płucach u chorego otrzymującego klarytromycynę (Terzano i Petroianni 2003).

Preparaty dożylnie klarytromycyny mogą powodować zapalenie żył i ból w miejscu podania.

### Interakcje

Antybiotyki makrolidowe potencjalnie mogą wchodzić w interakcje z dużą liczbą leków, ponieważ są metabolizowane w wątrobie poprzez cytochrom P-450, a zwłaszcza jego izoenzymy CYP1A2 i CYP3A4. Makrolidy kompetycyjnie hamują metabolizm leków w cytochromach mikrosomalnych, tworząc nieaktywne kompleksy. Zahamowanie enzymów mikrosomalnych jest szczególnie wyraźne w przypadku erytromycyny i troleandomycyny. Klarytromycyna w mniejszym stopniu wpływa na metabolizm wątrobowy innych leków. Może go jednak zmieniać, szczególnie jeśli leki podlegają efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę.

Makrolidy mogą hamować rozwój flory bakteryjnej przewodu pokarmowego, która bierze udział w jelitowym metabolizmie digoksyny i prawdopodobnie doustnych leków antykoncepcyjnych. Makrolidy działają stymulująco na perystaltykę przewodu pokarmowego, co może odpowiadać za interakcję ze spiromycyną i lewodopą (von Rosenstiel 1995).

Klarytromycyna może powodować niewielki wzrost stężenia teofiliny i karbamazepiny w surowicy.

Makrolidy rzadko powodują wydłużenie odcinka QT, ale należy stosować je z wyjątkową ostrożnością w połączeniu z innymi lekami,

które dają ten efekt: terfenadyną, cizaprydem i pimozydem.

W czasie równoległego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (simwastatyna, lowastatyna) może wystąpić rhabdomyoliza.

Opisano kilka przypadków ciężkiej hipoglikemii jako wyniku jednoczesnej terapii klarytromycyną oraz glibenklamidem lub glipizydem. Wydaje się, że nie bez znaczenia była współistniejąca niewydolność nerek w tych przypadkach. (Bussing i Gende 2002).

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, inhibitor proteazy wirusa HIV – rytonawir hamował metabolizm klarytromycyny, powodując wzrost jej stężenia w surowicy i wydłużenie czasu półtrwania. Metabolizm rytonawiru pozostawał niezmienny (Quellet i in. 1996, 1998). Oba leki mogą być stosowane w dawkach typowych u chorych z prawidłowo funkcjonującymi nerkami. Producent zaleca zmniejszenie dawki klarytromycyny w grupie chorych z niewydolnością nerek, leczonych rytonawirem. Należy zauważyć, że powinna to być dalsza redukcja dawki po tej wykonanej z powodu niewydolności nerek. Uważa się, że inne inhibitory proteazy wirusa HIV, a także nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy mogą mieć podobny wpływ na klarytromycynę. Natomiast obniżone stężenie zydowudyny obserwowano u pacjentów leczonych klarytromycyną i dlatego producent zaleca stosowanie tych leków w odstępie 1–2 godzin (Polis i in. 1997, Vance i in. 1995).

Śmiertelną toksyczną nekrolizę naskórki i gwałtownie postępujące zapalenie wątroby opisano u pacjenta, który otrzymał klarytromycynę w czasie leczenia disulfiramem (Masią i in. 2002).

W badaniach klinicznych przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach w czasie jednoczesowej terapii omeprazolem i klarytromycyną wykazano podwyższenie stężenia klarytromycyny i jej aktywnych metabolitów w tkankach żołądka (Gustavson i in. 1995). Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i omeprazolu powoduje wzrost stężenia i wydłuża czas półtrwania omeprazolu w surowicy. Wydaje się, że ta interakcja może mieć korzystne kliniczne znaczenie w postaci synergistycznego działania kombinacji tych dwóch leków w czasie eradykacji *H. pylori*. Producenci klarytromycyny uważają, że nie jest

---

konieczna modyfikacja dawkowania któregośkolwiek ze stosowanych leków.

### **Stosowanie klarytromycyny w czasie ciąży i laktacji**

Klarytromycyny nie należy stosować u kobiet w ciąży, o ile jest to możliwe. Obserwowano toksyczne działanie dużych dawek leku na zarodki zwierząt. Lek należy do kategorii C bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży wg FDA.

Klarytromycyna przenika do pokarmu kobiecego, dlatego należy o tym pamiętać, przepisując lek kobiecie w trakcie laktacji.

Klarytromycyna jest bardzo powszechnie stosowanym antybiotykiem od momentu jej wprowadzenia do lecznictwa w 1990 roku. Nieustająco obserwuje się wysoki odsetek wyleczeń w porównaniu z innymi, nowszymi antybiotykami. Poznanie właściwości przeciwzapalnych klarytromycyny, niezależnych od jej działania przeciwbakteryjnego, stworzyło zupełnie nowe możliwości jej zastosowania terapeutycznego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych. ●

---

#### **Piśmiennictwo**

- Abe S., Nakamura H., Inoue S. i in. (2000). Interleukin-8 gene repression by clarithromycin is mediated by the activator protein-1 binding site in human bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 22, 51-60.
- Alexopoulou A. i in. (2002) Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient treated with clarithromycin. *Eur. J. Haematol.* 69, 191-192.
- Alvarez-Elcoro S., Enzler M.J. (1999) The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin. Proc.* 74, 613-634.
- Amayasu H., Yoshida S., Ebana S. i in. (2000) Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84, 594-598.
- Anderson R., Theron A.J., Feldman C. (1996) Membrane-stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils. *Inflammation* 20, 693-705.
- Andrews T.M. (2004) Aktualne koncepcje na temat oporności bakterii (wersja polska). *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1, 3-9.
- Anonymous (2002) The choice of antibacterial drugs. W: *Handbook of antimicrobial therapy*. 16th ed. New York: The Medical Letter, 34-52.
- Anzueto A., Norris S. (2004) Clarithromycin in 2003: sustained efficiency and safety in an era of rising antibiotic resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* 24, 1-17.
- Barradell L.B., Plosker G.L., McTavish D. (1993) Clarithromycin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Drugs* 46, 289-312.
- Barry A.L. i in. (1997) Macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolates from outpatients in the USA. *J. Antimicrob. Chemother.* 40, 139-140.
- Baylor P., Williams K. (1999) Interstitial nephritis, thrombocytopenia, hepatitis, and elevated serum amylase levels in a patient receiving clarithromycin therapy. *Clin. Infect. Dis.* 29, 1350-1351.
- Bearden D.T., Rodvold K.A. (1999) Practical pharmacology: penetration of macrolides into pulmonary sites of infection. *Infect. Med.* 16, 480A-484A.
- Benninger M.S. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129 (supl. 3), 1-32.
- Braegger C.P., Nadal D. (1994) Clarithromycin and pseudomembranous enterocolitis. *Lancet* 343, 241-242.

- 
- Bui K.Q. i in. (2000) In vitro and in vivo influence of adjunct clarithromycin on the treatment of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 45, 57-62.
  - Bussing R., Gende A. (2002) Severe hypoglycaemia from clarithromycin-sulfonylurea drug interaction. *Diabetes Care* 25, 1659-1661.
  - Cavalieri S.J. i in. (1995) Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multi drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 1542-1545.
  - Craft J.C., Siepmann N. (1993) Overview of the safety profile of clarithromycin suspension in pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12 (supl. 3), S142-147.
  - Culic O., Erakovic V., Parnham M.J. (2001) Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur. J. Pharmacol.* 429, 209-229.
  - De Wit S. i in. (1993) Acquired resistance to clarithromycin as combined therapy in *Mycobacterium avium*-intracellular infection. *Lancet* 341, 53-54.
  - Dorrell L. i in. (1994) Toxicity of clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex infection in a patient with AIDS. *J. Antimicrob. Chemother.* 34, 605-606.
  - Dzierżanowska D. (2006) Przewodnik antybiotykoterapii. Alfa-Medica Press, Bielsko Biała.
  - EPOS (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*, supl. 20. Europejskie wytyczne dotyczące zapaleń zatok przynosowych i polipów nosa 2007. *Mag. ORL* 26 (wersja polska 2008).
  - Garey K.W., Rubinstein I., Gotfried M.H. i in. (2000) Long-term clarithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone-dependent asthma. *Chest* 118, 1826-1827.
  - Garey K.W. i in. (2003) Tissue reparative effects of macrolide antibiotics in chronic inflammatory sinopulmonary diseases. *Chest* 123, 261-265.
  - Gómez-Gil E. i in. (1999) Clarithromycin-induced acute psychoses in peptic ulcer disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18, 70-71.
  - Górski N., Gromek I. (2005) Zastosowanie makrolidów w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. *Mag. ORL*, Wydanie specjalne.
  - Gromek I., Krzeski A. (2006) Neutrofilowe i eozynofilowe przewlekłe zapalenia zatok przynosowych. *Mag. ORL*, supl. 9, 11-23.
  - Gromek I., Krzeski A. (2007) Rynologiczne aspekty astmy aspirynowej. *Via Medica*, Gdańsk, 67-69.
  - Grove D.I., Koutsouridis G. (2002) Increasing resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin: is the horse bolting? *Pathology* 34, 71-73.
  - Guay D.R.P. i in. (2001) Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. *Clin. Ther.* 23, 566-577.
  - Gustavson L.E. i in. (1995) Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 2078-2083.
  - Hirohata S., Nakanishi K. (1995). Suppression of cytokine production of human memory T cells by roxithromycin. *Arerugi* 44, 1322-1330.
  - Hoover W.W., Barrett M.S., Jones R.N. (1992) Clarithromycin in vitro activity enhanced by its major metabolite, 14-hydroxy-clarithromycin. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 15, 259-266.
  - Hultén K. i in. (1997) Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: mechanism and stability in strains from clarithromycin-treated patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 2550-2553.
  - Jaffe A., Bush A. (2001) Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 31, 464-473.
  - Kalach N. i in. (2001) High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* strains in children. *J. Clin. Microbiol.* 39, 394-397.
  - Kaneko Y., Yanagihara K., Seki M. i in. (2003). Clarithromycin inhibits overproduction of muc5ac core protein in murine model of diffuse panbronchiolitis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 285, L847-L853.
  - Kawamura-Sato K., Iinuma Y., Hasegawa T. i in. (2000). Effect of subinhibitory concentrations of macrolides on expression of flagellin in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 2869-2872.
  - Kawamura-Sato K., Iinuma Y., Hasegawa T. i in. (2001) Post-antibiotic suppression effect of macrolides on the expression of flagellin in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *J. Infect. Chemother.* 7, 51-54.
  - Kohri K., Tamaoki J., Kondo M. i in. (2000) Macrolide antibiotics inhibit nitric oxide generation by rat pulmonary alveolar macrophages. *Eur. Respir. J.* 15, 62-67.
  - Kraft M., Cassell G. H., Pak J., Martin, R. J. (2002). *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 121, 1782-1788.
  - Krenke R. (2006) Zakażenia górnych dróg oddechowych wywołane przez drobnoustroje atypowe. *Mag. ORL* 5, 95-106.
  - Leclercq R. (2002) Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis.* 34, 482-492.
  - Lee K.L. i in. (1998) QT prolongation and torsades de pointes associated with clarithromycin. *Am. J. Med.* 104, 395-396.
  - Lonks J.R., Medeiros A.A. (1993) High rate of erythromycin and clarithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from blood cultures from Providence, RI. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 1742-1745.
  - López-Brea M. i in. (1997) Evolution of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* clinical isolates from Spain. *J. Antimicrob. Chemother.* 40, 279-281.
  - Markham A., McTavish D. (1996) Clarithromycin and omeprazole: as *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with H. pylori-associated gastric disorders. *Drugs* 51, 161-178.
  - Masiá M. i in. (2002) Fulminant hepatitis and fatal toxic epidermal necrolysis (Lyell disease) coincident with clarithromycin administration in an alcoholic patient receiving disulfiram therapy. *Arch. Intern. Med.* 162, 474-476.
-

- 
- Matsuoaka N., Eguchi K., Kawakami A. i in. (1996) Inhibitory effect of clarithromycin on co-stimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast-like cells. *Clin. Exp. Immunol.* 104, 501-508.
  - Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. i in. (2004) Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131, 1-62.
  - Mitsuya Y., Kawai S., Kobayashi H. (2000). Influence of macrolides on guanosine diphospho-D-mannose dehydrogenase activity in *Pseudomonas* biofilm. *J. Infect. Chemother.* 6, 45-50.
  - Mor N., Esfandiari A. (1997) Synergistic activities of clarithromycin and pyrazinamide against *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 2035-2036.
  - Morikawa K. i in. (2002) Modulatory effect of macrolide antibiotics on the Th1- and Th2-type cytokine production. *Int. J. Antimicrob. Agents* 19, 53-59.
  - Nash K.A., Inderlied C.B. (1995) Genetic basis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* isolated from patients with disseminated disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 2625-2630.
  - Ordóñez C. L., Stulbarg M., Grundland H. i in. (2001) Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr. Pulmonol.* 32, 29-37.
  - Oteo J.A. i in. (1994) Clarithromycin-induced thrombocytopenic purpura. *Clin. Infect. Dis.* 19, 1170-1171.
  - Palmer J.N., Górski N.P. (2006) Biofilmy bakteryjne w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych. *Mag. ORL* supl. 6, 24-30.
  - Peters D.H., Clissold S.P. (1992) Clarithromycin: a review of antimicrobial activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 44, 117-164.
  - Polis M.A. i in. (1997) Clarithromycin lowers plasma zidovudine levels in persons with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 1709-1714.
  - Post J.C. i in. (2004). Rola biofilmów bakteryjnych w zakażeniach otolaryngologicznych (wersja polska). *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 185-190.
  - Postuła M. (2007) Właściwości przeciwwzapalne makrolidów. *Mag. ORL* 6, 67-74.
  - Price T.A., Tuazon C.U. (1992) Clarithromycin-induced thrombocytopenia. *Clin. Infect. Dis.* 15, 563-564.
  - Quillet D. i in. (1996) Assessment of the pharmacokinetic interaction between ritonavir and clarithromycin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 59, 143.
  - Quillet D. i in. (1998) Pharmacokinetic interaction between ritonavir and clarithromycin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 64, 355-362.
  - Ragab S.M., Lund V.J., Scadding G. (2004). Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised controlled trial. *Laryngoscope* 114, 923-930.
  - Rodvold K.A. (1999) Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin. Pharmacokinet.* 37, 385-398.
  - Rosenstiel von N.A., Adam D. (1995) Macrolide antibacterials: drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 13, 105-122.
  - Rubin B. K. (2002) The pharmacologic approach to airway clearance: Mucoactive agents. *Respir. Care.* 47, 818-822.
  - Rubinstein E. (2001) Comparative safety of the different macrolides. *Int. J. Antimicrob. Agents* 18 (supl 1), S71-S76.
  - Schultz M. J., Speelman P., Hack C. E. i in. (2000) Intravenous infusion of erythromycin inhibits CXC chemokine production, but augments neutrophil degranulation in whole blood stimulated with *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 46, 235-240.
  - Shimane T., Asano K., Suzuki M. i in. (2001) Influence of a macrolide antibiotic, roxithromycin, on mast cell growth and activation in vitro. *Mediat. Inflamm.* 10, 323-332.
  - Shinkai M., Henke M.O., Rubin B.K. (2008) Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: Proposed mechanisms of action. *Pharmacology & Therapeutics* 117, 393-405.
  - Shimizu T., Shimizu S., Hattori R. i in. (2003) In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 581-587.
  - Suzaki H., Asano K., Ohki S. i in. (1999) Suppressive activity of a macrolide antibiotic, roxithromycin, on proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo. *Mediat. Inflamm.* 8, 199-204.
  - Suzuki H., Shimomura A., Ikeda K. i in. (1997) Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 107, 1661-1666.
  - Takizawa H., Desaki M., Ohtoshi T. i in. (1997) Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 266-271.
  - Takizawa H., Desaki M., Ohtoshi T. i in. (1998) Erythromycin and clarithromycin attenuate cytokine-induced endothelin-1 expression in human bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 12, 57-63.
  - Tamaoki J. i in. (1995a) Effects of macrolide antibiotics on neurally mediated contraction of human isolated bronchus. *J. Allergy Clin. Immunol.* 95, 853-859.
  - Tamaoki J. i in. (1995b) Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 1688-1690.
  - Tamaoki J., Kondo M., Kohri K. i in. (1999) Macrolide antibiotics protect against immune complex-induced lung injury in rats: Role of nitric oxide from alveolar macrophages. *J. Immunol.* 163, 2909-2915.
  - Tateda K. i in. (1993) Effects of sub-MICs of erythromycin and other macrolide antibiotics on serum sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 675-680.
  - Tateda K. i in. (1996) Direct evidence of antipseudomonal activity of macrolides: exposure-dependent bactericidal activity and inhibition of protein synthesis by erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 2271-2275.
  - Terao H., Asano K., Kanai K. i in. (2003) Suppressive activity of macrolide antibiotics on nitric oxide production by lipopolysaccharide stimulation in mice. *Mediat. Inflamm.* 12, 195-202.
  - Terzano C., Petroianni A. (2003) Clarithromycin and pulmonary infiltration with eosinophilia. *BMJ* 326, 1377-1378.
-

- 
- Tietz A. i in. (2003) Fulminant liver failure associated with clarithromycin. *Ann. Pharmacother.* 37, 57-60.
  - Tyagi A.K. i in. (1999) An unreported side effect of topical clarithromycin when used successfully to treat *Mycobacterium avium-intracellulare* keratitis. *Cornea* 18, 606-607.
  - Vance E. i in. (1995) Pharmacokinetics of clarithromycin and zidovudine in patients with AIDS. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 1355-1360.
  - Versalovic J. i in. (1996) Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 477-480.
  - Wallace R.J. i in. (1996) Genetic basis for clarithromycin resistance among isolates of *Mycobacterium chelonae* and *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 1676-1681.
  - Wallwork B., Coman W. (2004) Chronic rhinosinusitis and eosinophils: do macrolides have an effect? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 14-17.
  - Woźniak D. J., Keyser R. (2004) Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 125, 62S-69S.
  - Yamada T., Fujieda S., Mori S. i in. (2000) Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am. J. Rhinol.* 14, 143-148.
  - Yanagihara K., Tomono K., Imamura Y. i in. (2002) Effect of clarithromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an experimental murine model. *J. Antimicrob. Chemother.* 49, 867-870.
  - Yasuda H. i in. (1993) Interaction between biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and clarithromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 1749-1755.
  - Zalewska-Kaszubska J., Górska D. (2001) Anti-inflammatory capabilities of macrolides. *Pharmacol. Res.* 44, 451-454.
  - Zhang G., Ning B., Li Y. (2000) Detection of *Chlamydia pneumoniae* DNA in nasopharyngeal swab samples from patients with rhinitis and pharyngolaryngitis with polymerase chain reaction. *Chin. Med.* 113, 181-183.

---

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

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione. Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam, ogłoszeń i materiałów sponsorowanych zamieszczonych w Magazynie Otorynolaryngologicznym. Magazyn Otorynolaryngologiczny przeznaczony jest wyłącznie dla lekarzy, którzy posiadają uprawnienia do wystawiania recept.

**www.magazynorl.pl**