

# Využitie imunomodulačných účinkov makrolidových antibiotík v medicínskej praxi

PhMr. Vilma Kollárová<sup>1</sup>, MUDr. Martina Šutovská, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lekárň Calendula, s. r. o., Čadca

<sup>2</sup>Ústav farmakológie, Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin

Už viac ako 20 rokov sa imunomodulačné účinky makrolidov využívajú pri liečbe chronických zápalových ochorení dýchacích ciest. V klinickej praxi sa dlhodobá liečba nízkymi dávkami makrolidových antibiotík odporúča ako súčasť komplexnej liečby cystickej fibrózy a sinobronchiálneho syndrómu ako u dospelých, tak aj u detských pacientov. Najvýraznejší efekt liečby je pozorovaný pri osídlení dýchacích ciest gramnegatívnymi baktériami, ktoré tvoria biofilm. Nežiaduce účinky takejto liečby sú minimálne, predovšetkým pri použití klaritromycínu a azitromycínu. Najvýznamnejším rizikom liečby je rezistencia, predovšetkým ribozomálny typ. Pre ďalšie smerovanie liečby a rozšírenie indikačného spektra je nevyhnutné, aby nasledujúce klinické štúdie viedli k bližšej charakteristike skupiny pacientov, u ktorých je najvyššia pravdepodobnosť úspechu liečby.

**Kľúčové slová:** makrolidy, klaritromycín, cystická fibróza, rezistencia.

## The use of immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in medical practice

The immunomodulatory effects of macrolides are used in the treatment of chronic inflammatory airway diseases for over 20 years. In clinical practice, long-term treatment with low-dose macrolide antibiotics is recommended as a part of a comprehensive treatment of cystic fibrosis and sinobronchial syndrome both, in adults and in paediatric patients. The most significant effect of treatment is observed in respiratory tract colonization by Gram-negative bacteria that form biofilm. Adverse effects of such treatment are minimal, especially when using clarithromycin and azithromycin. The main risk of treatment is resistance, particularly ribosomal type. For further course of treatment and extension of the spectrum for indication it is essential that following clinical trials would lead to a closer characterization of the patients who have the highest probability of successful treatment.

**Key words:** macrolides, clarithromycin, cystic fibrosis, resistance.

Prakt. lekárň., 2012, 2(3): 105–107

## Úvod

Makrolidové antibiotiká patria medzi základné a zároveň najčastejšie predpisované antibiotiká. Uplatňujú sa najmä pri liečbe ochorení dýchacích ciest. Majú pomerne široké antibakteriálne spektrum a relatívne nízky výskyt vedľajších účinkov. Pomenovanie skupiny je odvodené od **makrocyclického laktónového kruhu**, ktorý je základnou stavebnou jednotkou makrolidov. Prototypom celej skupiny je erytromycín, ktorý bol prvýkrát izolovaný v roku 1952 z metabolického produktu kultúr *Streptomyces erythreus* (1).

## Chemická štruktúra, antibakteriálne spektrum a mechanizmus účinku

**Makrocyclický laktónový kruh** obsahuje **14 podjednotiek** (erytromycín, roxitromycín, klaritromycín, diritromycín, ketolidy), **15 podjednotiek** (azitromycín) alebo **16 podjednotiek** (spiramycín, josamycín a midekamycín). Makrolidy (tabuľka 1) predovšetkým tretej generácie (v SR registrovaný klaritromycín, azitromycín a roxitromycín) sú pre svoj mimoriadne dobrý prienik do tkanív a zápalových buniek považované za lieky prvej voľby pri liečbe infekcií spôsobenými **grampozitívnymi baktériami** (*Streptococcus*

*pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*), **atypickými mikroorganizmami** (chlamýdie, mykoplazmy a ďalšie) a niektorými **gramnegatívnymi baktériami** (*Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). Vzhľadom na to, že nemajú preskripčné obmedzenia, ich spotreba má na Slovensku i vo svete vzostupný trend a stúpa tiež výskyt bežných patogénov rezistentných na makrolidy (2).

Makrolidy znižujú na úrovni ribozómov **bakteriálnu proteosyntézu**. V terapeutických koncentráciách majú bakteriostatický efekt a ich nízka toxicita pre človeka súvisí s rozdielnou štruktúrou bakteriálnych a ľudských ribozómov.

## Farmakokinetika, nežiaduce účinky a interakcie makrolidov

Erytromycín má nízku odolnosť voči žalúdočnej kyseline a jeho absorpcia je značne variabilná. Novšie makrolidy majú lepšiu stabilitu a lepšiu biologickú dostupnosť. Vylučujú sa pomalšie a je možné dávkovať ich dvakrát alebo jedenkrát (azitromycín, klaritromycín) denne. Dĺžka liečby makrolidmi závisí od závažnosti infekcie, spravidla postačuje podávanie 7 až 10 dní.

Erytromycín aktivuje motilínový receptor a vedie ku nekoordinovanej peristaltike, ktorá

u 20 – 25 % liečených vyvoláva nevoľnosť a vracanie a hnačku u 8 % pacientov. Klaritromycín, azitromycín a roxitromycín majú oveľa menej gastrointestinálnych (GIT) nežiaducich účinkov (3).

Ostatné nežiaduce účinky (poruchy sluchu, poškodenie pečene alebo obličiek, alergické kožné reakcie) sú zriedkavé. Makrolidy znižujú aktivitu pečeneových enzýmov, ktoré sa uplatňujú pri odbúravaní iných liečiv. Najvýraznejším rizikom dlhodobej liečby je vznik **rezistencie**.

## Imunomodulačné účinky makrolidov

Už krátko po objavení erytromycínu bol okrem antibiotického účinku zistený a potvrdený jeho imunomodulačný efekt. Imunomodulácia nesúvisí s antimikrobiálnou aktivitou a prejaví sa až po niekoľkotýždňovej liečbe nízkymi dávkami makrolidmi, ktoré sú tvorené 14 a 15 podjednotkami. Je výsledkom vplyvu makrolidov na (4):

- zloženie a produkciu hlienu;
- aktivitu zápalových buniek a hladiny cytokínov, chemokínov a mediátorov zápalu;
- virulenciu baktérií;
- imunitu hostiteľa.

## Vplyv na zloženie a produkciu hlienu

Produkcja hlienu a jeho mukociliárny klírens predstavujú hlavný očistný mechanizmus dýchacích ciest. Chronický zápal zvyšuje sekrečnú aktivitu žliaz respiračného epitelu a pohárikovitých buniek a zároveň vedie k ich zmnoženiu. Makrolidy sú schopné na rôznych úrovniach tmiť produkciu hlienu – znižujú tvorbu mucínu, alebo regulujú transport iónov a vody cez membránu respiračného epitelu (5).

## Vplyv na aktivitu zápalových buniek, hladiny cytokínov, chemokínov a ostatných mediátorov zápalu

Zápalové bunky, napr. polymorfonukleárne leukocyty (PMNL) sa počas zápalu presúvajú z krvného riečiska do tkanív respiračného systému, kde uvoľňujú viaceré enzýmy a kyslíkové radikály a tým poškodzujú tkanivá dýchacích ciest. Makrolidové antibiotiká, najmä klaritromycín, roxitromycín a erytromycín sú schopné zabrániť presunu buniek imunitného systému, tmiť produkciu enzýmov, kyslíkových radikálov a cytokínov, inaktivovať uvoľnené enzýmy alebo urýchliť apoptózu PMNL (6). Schopnosť zmierniť prejavy zápalového tkanivového poškodenia sa najnovšie potvrdila aj u novej skupiny makrolidov – u ketolidov.

## Vplyv na baktérie

Virulencia baktérií je podmienená mnohými faktormi, napr. ich schopnosťou adherovať na sliznici, stupňom odolnosti voči imunitnému systému, pohyblivosťou mikroorganizmov a intenzitou ich metabolizmu. Gram negatívne mikroorganizmy, ako je napr. *Pseudomonas aeruginosa*, sú schopné tvoriť **biofilm**, ktorý umožňuje baktériám adherovať na povrch epitelu, chráni ich pred fagocytózou a antibiotikami a má rozhodujúci vplyv na vznik bakteriálnej rezistencie (7). Makrolidy v subterapeutickú dávku znižujú tvorbu bakteriálneho biofilmu, pohyblivosť mikroorganizmov a enzýmov, ktoré zabezpečujú v baktériách prísun energie a živín a týmto spôsobom znižujú aj vlastnú zápalovú reakciu. Makrolidové antibiotiká môžu tak obmedziť poškodenie tkanív rôznymi baktériami bez toho, aby mali priame antibiotické pôsobenie (8).

## Vplyv na imunitu hostiteľa

Bolo dokázané, že pri dlhodobej liečbe nízkymi dávkami makrolidových antibiotík sa zvyšuje produkcia tých zápalových mediátorov (napr. interleukínov 1 a 2), ktoré sú zodpovedné za obrannú schopnosť organizmu voči mikroorganizmom. Zároveň sa zvyšuje tonus hladkej svaloviny dýchacích ciest a vedenie vzruchu periférnymi ner-

**Tabuľka 1.** Rozdelenie makrolidových antibiotík

Rozdelenie makrolidových antibiotík			
<b>Prvá generácia</b>	erytromycín oleandomycín megalomycín A		erytromycín oleandomycín megalomycín A
<b>Druhá generácia</b>	spiramycín karbomycín leukomycín rokitamycín	So 14 podjednotkami	roxitromycín klaritromycín diritromycín
<b>Tretia generácia</b>	roxitromycín klaritromycín diritromycín azitromycín	S 15 podjednotkami	azitromycín
<b>Štvrtá generácia</b>	telitromycín cetromycín		
<b>Neantibiotické makrolidy</b>	takrolimus sirolimus cyklosporín	So 16 podjednotkami	spiramycín karbomycín leukomycín rokitamycín
<b>Toxické makrolidy</b>	mykolaktóny		

vovými bunkami, čo posilňuje reflexné obranné mechanizmy typu kašľového reflexu (9).

## Využitie imunomodulačných účinkov makrolidových antibiotík v klinickej praxi

Počas uplynulých desiatich rokov boli v mnohých krajinách sveta (Japonsko, USA, Švédsko, Austrália, Taliansko a Grécko) zverejnené údaje upozorňujúce na priaznivý vplyv dlhodobého podávania nízkych terapeutických dávok makrolidov so 14 podjednotkami pri niektorých chronických ochoreniach dýchacích ciest – predovšetkým pri **cystickej fibróze, difúznej panbronchiolitíde (DPB), chronickej obštrukčnej chorobe pľúc (CHOCHP), bronchiálnej astme a chronickej rinosinuitíde**. Pri všetkých uvedených ochoreniach dochádza k poškodeniu epitelu a degeneratívnym zmenám steny dýchacích ciest, ktorému by mal zabrániť imunomodulačný efekt makrolidov (10).

## Cystická fibróza

**Cystická fibróza (CF)** je geneticky podmienené ochorenie, pri ktorom mutácia génu pre chloridový kanál (CFTR) vedie ku zmene kvalitatívnych vlastností hlienu. Dôsledkom uvedených zmien je chronický zápalový proces dýchacích ciest. Viaceré klinické štúdie dokázali významný imunomodulačný efekt dlhodobej liečby nízkymi dávkami makrolidov, najmä azitromycínu a klaritromycínu (11). U pacientov došlo k poklesu zápalových markerov, zlepšeniu pľúcnych funkcií a zlepšeniu kvality života. Dlhodobé podávanie azitromycínu sa osvedčilo aj u detských pacientov. CF je preto novou indikáciou na podávanie azitromycínu potvrdenou štúdiami medicíny založenej na dôkazoch (12).

## Bronchiálna astma

**Bronchiálna astma (BA)** je chronické zápalové ochorenie, pri ktorom dochádza kvôli chronickému alergickému zápalu k obštrukcii dýchacích ciest, ktorá je spočiatku reverzibilná, ale neskôr nadobúda trvalý charakter. Prejavuje sa záchvatmi dýchavičnosti a kašľom. Klinické štúdie, v rámci ktorých sa hodnotil efekt dlhodobej liečby nízkymi dávkami makrolidových antibiotík u pacientov so závažnou formou bronchiálnej astmy, priniesli rozporuplné údaje, a preto sa takáto imunomodulačná liečba neodporúča (13).

## Chronický zápal vedľajších nosových dutín a sinobronchiálny syndróm

Konzervatívna liečba **chronického zápalu vedľajších nosových dutín** klaritromycínom je vhodná u pacientov, u ktorých je kultivačne negatívny výter z nosa, majú normálne hodnoty sérového IgE, nie sú alergickí, liečba kortikosteroidmi nebola úspešná, trpia bolesťami hlavy i postihnutím tváre a majú trvalú sekréciu z nosa. Neliečený chronický zápal vedľajších nosových dutín vedie ku zatekaniu hlienu počas spánku do dolných dýchacích ciest a komplexu príznakov, ktoré sa označujú ako **sinobronchiálny syndróm**. Ide o progresívny zápal dýchacích ciest sprevádzaný chronickým produktívnym kašľom, sťaženým dýchaním a chronickým zápalom prínosových dutín. Aj v tomto prípade bola viacerými klinickými štúdiami potvrdená efektívnosť dlhodobej liečby nízkymi dávkami makrolidových antibiotík. Táto liečba má dlhú tradíciu predovšetkým v Japonsku, kde boli aj v roku 2000 vypracované pokyny na dlhodobú liečbu (14, 15).

## Záver

Dlhodobá liečba nízkymi dávkami makrolidových antibiotík vedie k dramatickému

zlepšení u pacientov s DPB a CF. Pri oboch diagnózach frekvencia 10-ročného prežívania stúpila z pôvodných 12 % (DPB), resp. 50 % (CF) z obdobia pred zavedením liečby, na takmer 90 % po zavedení dlhodobej antibiotickej liečby. Podobne pozitívny vplyv dlhodobej makrolidovej terapie bol zistený aj v prípade chronického zápalu vedľajších nosových dutín. Táto liečba má dlhodobú tradíciu napr. v Japonsku, kde bol však tiež zistený najvyšší podiel bakteriálnych kmeňov rezistentných na makrolidy. Na základe výsledkov experimentálnych štúdií, ktoré jednoznačne potvrdzujú pozitívny vplyv liečby uvedených ochorení a aj napriek vyššiemu riziku rezistencie sa predpokladá, že dlhodobá liečba nízkymi dávkami makrolidov by mohla priniesť pokrok aj pri iných zápalových ochoreniach, napr. chronickej artritíde, chronickom zápale čreva alebo kože.

## Literatúra

1. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 590–615.

2. Kučerová D. Makrolidové ATB v liečbe respiračných infekcií. *Via pract* 2010; 7: 66–69.

3. Jarčuška P, Novotný R, Liptáková A, Balogová L, Kristian P. Aduitívne imunologické a neantibiotické účinky azalidových antibiotík. *Via pract* 2005; 2: 534–537.

4. López-Boado YS, Rubin BK. Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 286–291.

5. Giamarellos-Bourboulis AJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrobial Agents* 2008; 31: 12–20.

6. Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airways inflammation in children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2005; 6: 227–235.

7. Carrabino S, Carpani D, Livraghi A, Di Cicco M, Costantini D, Copreni E, Colombo C, Conese M. 2006. Dysregulated interleukin-8 secretion and NF- $\kappa$ B activity in human cystic fibrosis nasal epithelial cells. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 113–119.

8. Cigana C, Assael BM, Melotti P. Azithromycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha levels in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 975–981.

9. Hansen CR, Presslera T, Koch C, Høiby N. Long-term azithromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: an observational cohort study. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 35–40.

10. Pradal U, Delmarco A, Morgani M. Long-term azithromycin in cystic fibrosis: another possible mechanism of action? *J Chemother* 2005; 17: 393–400.

11. Abe S, Nakamura H, Inoue S, Takeda H, Saito H, Kato S, Mukaide N, Matsushima K, Tomoike H. Interleukin-8 gene re-

pression by clarithromycin is mediated by the activator protein-1 binding site in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 51–60.

12. Anderson R, Steel H C, Cockeran R, von Gottberg A, de Gouveia L, Klugman KP, Mitchell TJ, Feldman C. Comparison of the effects of macrolides, amoxicillin, ceftriaxone, doxycycline, tobramycin and fluoroquinolones, on the production of pneumolysin by *Streptococcus pneumoniae* in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1155–1158.

13. Azuma A, Kudoh S. Securing the safety and efficacy of macrolide therapy for chronic small airway diseases. *Intern Med* 2005; 44: 167–168.

14. Kudoh S. Applying lessons learned in the treatment of diffuse panbronchiolitis to other chronic inflammatory diseases. *Am J Med* 2004; 117: 125–195.

15. Nakata K, Taguchi Y, Kudoh S. Annual report on the study of diffuse lung disease in 1999. Ministry of Health and Welfare of Japan. Tokyo 2000: 111.

## PhMr. Vilma Kollárová

Lekáreň Calendula, s. r. o.  
Palárikova 85/26, 022 01 Čadca  
calendula.ca@stonline.sk



## František Koukolík:

# LIDSKÝ MOZEK

## Třetí, přepracované a doplněné vydání

Kniha vznikla jako rozšířené vydání monografie *Lidský mozek* (2000, 2002), protože vědecký vývoj obsah předchozích vydání již z valné části překonal. Nové vydání, poprvé bohatě ilustrované, popisuje funkční systémy lidského mozku obecně, zrakové, sluchové a taktilní poznávání, paměť, jazyk, praxii, laterality, emoce, vědomí a pozornost; závěrečnou kapitolou jsou řídicí funkce. Monografie vznikla na základě autorových přednášek o vztahu mozku a chování, které již téměř dvacet let probíhají na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Kniha je adresována především lékařům, psychologům, filozofům zajímajícím se o vývoj kognitivní a afektivní neurovědy, se zájmem ji jistě budou číst i vzdělaní lidé z jiných oborů.

Autor v předmluvě upozorňuje, že kniha je náročná, text hutný, četba namáhavá. Určitě se však vyplatí pochopit nejsložitější systém ve vesmíru – lidský mozek.

Praha : Galén 2012, *Třetí, přepracované a doplněné vydání*, ISBN 978-80-7262-771-4, 400 s.

Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170, e-mail: objednavky@galen.cz

[www.galen.cz](http://www.galen.cz)



## Lojková Daniela:

# ZÍSKEJTE ROVNOVÁHU TĚLA, MYSLI, DUŠE A DUCHA

Žijte to, kým jste, v rovnováze těla, mysli, duše i ducha.

Tato inspirující kniha vám jednoduše odpovídá na otázky, které si kladete ohledně každé z výše zmíněných složek. Autorčin originální a speciálně sestavený program Tréninku těla, mysli, duše, ducha vás naučí, jak krok za krokem pečovat o svou psychiku a harmonicky prožívat svůj život jako jedinečnou "cestu". Autorka je aktivní propagátorkou zdravého životního stylu a na základě svých neocenitelných zkušeností a odborných znalostí nejen v oboru wellness připravila unikátní text, jehož cílem je zklidnit mysl, zpevnit, omladit a ozdravit tělo, aby se duše radovala, duch volně proudil a vy jste žili s lehkostí, radostí a spokojeně.

Grada, ISBN: 978-80-247-2268-9, kat. číslo 2868, 152 s.

Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s. r. o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189

[www.grada.sk](http://www.grada.sk)

