

ORIGINÁLNÝ KLARITROMYCÍN V LIEČBE KOMUNITNÝCH BAKTERIÁLNYCH A ATYPICKÝCH RESPIRAČNÝCH INFEKCIÍ V DETSKOM VEKU - VLASTNÉ SKÚSENOSTI

doc. MUDr. Karol Kráľinský, CSc.¹, MUDr. Renata Žigová¹, MUDr. Iveta Kráľinská², MUDr. Katarína Okáľová¹, prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.¹, MUDr. Martin Kováč², MUDr. Anna Purgelová³

¹Klinika pre deti a dorast, Nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²ORL oddelenie, Nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Oddelenie klinickej mikrobiológie, Nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Autori referujú súbor 41 detských pacientov, ktorým bol v liečbe komunitnej respiračnej infekcie aplikovaný originálny klaritromycín (Klacid – makrolid novej generácie). Najfrekvencnejšou indikáciou k antibiotickej (ATB) liečbe boli pneumónia a otitída (29 detí). Z dokázaných patogénov prevládali G + kmene (11 záchytov), atypický patogén (*M. pneumoniae*) bol sérologicky diagnostikovaný u 4 detí s pneumóniou. Dve deti mali v anamnéze údaj o alergii na penicilínové (PNC) ATB. Klacid bol aplikovaný 2× denne (susp. a tbl.), u pacientov nad 12 rokov sme použili Klacid SR (once daily formula). U 4 pacientov so závažnou komunitnou pneumóniou bol originálny klaritromycín kombinovaný s betalaktámovým ATB (cefalosporín II. generácie). Vyliečenie sme zaznamenali u 38 detí zo súboru, u troch pacientov sa klinický stav zlepšil. Liečba bola veľmi dobre tolerovaná, nebol pozorovaný výskyt nežiaducich účinkov v súvislosti s aplikáciou ATB.

Úvod

Z infekcií získaných v komunite sú v detskej populácii najfrekvencnejšie infekcie respiračného traktu. Zaraďujeme sem: tonsillitis acuta, sinusitis, laryngitis, epiglottitis, otitis media, bronchitis acuta a pneumonia. Napriek tomu, že väčšina týchto infekcií je spôsobených vírusovým agens (vírus influenzy, parainfluenzy, adenovírus), nesmieme ani u týchto ochorení zabúdať na možnú bakteriálnu superinfekciu vírusom oslabeného organizmu.

Približne v 30–40% prípadoch bakteriálnych infekcií sa podarí dokázať etiologické agens. Najčastejším vyvolávateľom akútnej tonzilitidy je *Streptococcus pyogenes*, epiglottitída je v 75–95% spôsobená *Haemophilus influenzae* typ B (HIB). U ostatných infekcií sú pôvodcami vo viac ako 60% *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* a *Haemophilus influenzae*. U infekcií dolných dýchacích ciest navyše významnú úlohu zohrávajú atypické/intracelulárne patogény: *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia spp.* (15).

Akútny zápal dolných dýchacích ciest v detskom veku je stále dôležitým problémom v detskom veku, pretože:

- pneumonia je príčinou úmrtia na svete každý rok viac ako 4 miliónov detí mladších ako 5 rokov
- v rozvojových krajinách je pneumonia u detí do 5 rokov príčinou úmrtia vo viac ako 30% a zároveň najčastejšou príčinou úmrtia u dojčiat a batoliat
- napriek tomu, že mortalita na pneumóniu u detských pacientov je vo vyspelých štátoch v porovnaní s rozvojovými krajinami oveľa nižšia, problémom je vysoká morbidita a nutnosť hospitalizácie pacientov tejto vekovej skupiny.

Makrolidové antibiotiká

Makrolidové antibiotiká sú v klinickej praxi používané takmer 50 rokov. Základnou štrukturálnou komponentou

makrolidov je laktónový kruh, ktorý má 14 až 16 atómov. Ich účinok je vysvetľovaný reverzibilnou väzbou 23S rRNA, dôsledkom ktorej je inhibícia proteosyntézy (17). Limitáciou použitia starších makrolidov (erytromycín) v klinickej praxi boli hlavne toxicita a vysoký výskyt nežiaducich účinkov. Novšie molekuly makrolidov (diritromycín, azitromycín, klaritromycín) majú oproti erytromycínu nasledujúce výhody (1, 9, 13):

- širšie spektrum účinku (gram pozitívne aj niektoré gram negatívne baktérie – *Haemophilus influenzae*, napr. klaritromycín a jeho účinný metabolit 14-OH-klaritromycín)
- dostatočné sérové hladiny a účinnosť na „klasické“ komunitné patogény (stafylokoky, streptokoky, moraxely) a vynikajúce tkanivové koncentrácie
- lepšiu účinnosť na atypické patogény (mykoplazmy, chlamýdie, legionely)
- sú stabilné v kyslom žalúdočnom prostredí a majú vysokú biologickú dostupnosť
- nízku toxicitu a výbornú toleranciu
- môžu sa aplikovať 1–2× denne.

Súbor pacientov a metodika

Súbor pacientov tvorí 41 detí vo veku od 6 mesiacov do 18 rokov, ktorým bol v liečbe komunitnej respiračnej infekcie aplikovaný makrolid originálny klaritromycín (Klacid – susp., tbl.). Všetci pacienti boli liečení ambulantne na internej, pneumologickej alebo ORL ambulancii Kliniky detí a dorastu Nemocnice F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici v období apríl až júl 2002. Do vopred vypracovaného protokolu sa zaznamenávali požadované údaje. Charakteristika pacientov v súbore je uvedená v tabuľke 1, indikácia k ATB liečbe v tabuľke 2. Dvaja pacienti s tonzilitídou mali údaj o alergii na PNC. 15 detí zo súboru bolo pred nasadením originálneho klaritromycínu liečených iným ATB (chránený aminopenicilín, cefalospo-

rín I. a II. generácie). U štyroch detí so závažnou pneumóniou bol originálny klaritromycín kombinovaný s perorálnym cefalosporinom II. generácie. Klacid bol aplikovaný 2× denne (susp. a tbl.) v dávke 7,5 mg/kg a dávku, u pacientov nad 12 rokov sme použili Klacid SR – 500 mg (once daily formula). Dĺžka liečby trvala v priemere 8,9 dňa (7–14 dní). Vyhodnotené boli: efekt liečby, tolerancia lieku, výskyt nežiaducich účinkov.

Výsledky

Mikrobiologickým a sérologickým vyšetrením bolo potvrdených 24 patogénov u 17 detí. Prevažovali G pozit. mikroorganizmy (11 záchytov), G negatívne patogény boli vykultivované v deviatich prípadoch. U 4 detí bolo pozitívne sérologické vyšetrenie na *Mykoplazmu pneumoniae*. Tabuľka 3 a graf 1.

Vyliečenie bolo zaznamenané u 38 detí, zlepšenie klinického stavu s pretrvávajúcím rtg nálezom u troch detí. Títo pacienti boli doliečení kombináciou ATB – originálny klaritromycín + cefalosporin II. generácie (tabuľka 4). Liečba bola veľmi dobre tolerovaná, nebol pozorovaný vý-

Tabuľka 1. Charakteristika prezentovaného súboru

údaj	hodnota
počet pacientov	41
F : M	19 : 22
vek: rozptyl	6 m. – 18 r.
priemer	7,5 r.
ATB: rozptyl	7 – 14 d.
priemer	8,9 d.

Tabuľka 2. Indikácia k ATB terapii

diagnóza	počet
pneumónia	20
sínusitída	6
laryngotracheitída	4
otitída	9
tonzilofaryngitída	2
Spolu	41

Tabuľka 3. Zdokumentovaní pôvodcovia infekcie

patogén	počet
<i>H. influenzae</i>	6
<i>St. aureus</i>	4
<i>Str. pneumoniae</i>	6
<i>Br. catharalis</i>	3
<i>Str. pyogenes</i>	1
<i>M. pneumoniae</i>	4
24 záchytov u 17 detí	

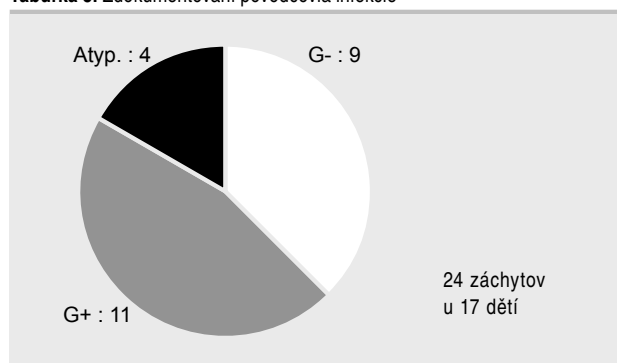
Tabuľka 4. Antibiotická liečba

ATB terapia	počet
pred	15
súčasne	4 (cef. II. gen)
po	0

Tabuľka 5. Výsledky terapie

výsledok	počet
vyliečenie	38
zlepšenie	3
zlyhanie	0

Tabuľka 3. Zdokumentovaní pôvodcovia infekcie



skyt nežiaducich účinkov v súvislosti s aplikáciou ordinovaných antibiotík.

Diskusia

Makrolidy majú široké klinické použitie. Boli a sú úspešné v liečbe:

- infekcií kože a mäkkých tkanív
- pohlavne prenášaných infekcií (*Chlamydia trachomatis*)
- infekcie spôsobené *Helicobacter pylori* a iné gastrointestinálne infekcie (*Campylobacter jejuni/coli*)
- niektoré zoonózy (toxoplazmóza)
- mykobakteriálne infekcie.

Azda najširšie využitie majú v liečbe respiračných infekcií získaných v komunite, kde sú podľa mnohých odporúčaní (Mediforum, ATS, IDSA) liekom voľby v liečbe respiračných infekcií vyvolaných atypickým patogénom (chlamýdie, mykoplazmy, legionely) v monoterapii, alebo v kombinácii s cefalosporinmi stabilnými voči betalaktámam, event. s chránenými aminopenicilínmi (2, 3).

Originálny klaritromycín (Klacid) je na našom trhu jediným makrolidom, ktorý má aplikačné formy pre enterálne aj parenterálne použitie pre detskú aj dospelú populáciu (suspenzia, tablety, injekcie). Na tretej medzinárodnej konferencii o makrolidoch, azalidoch a streptogramínoch (3rd ICMAS), ktorá sa konala v Lisabone v januári 1996, bolo odprezentovaných niekoľko desiatok prác, týkajúcich sa klinického využitia originálneho klaritromycínu v liečbe respiračných infekcií získaných v komunite. **Metanalýzou prác s použitím originálneho klaritromycínu v manažmente respiračných infekcií v pediatrii sme zistili (4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 16):**

Počet a vek pacientov: takmer 10 000 detí vo veku od 5 mesiacov do 16 rokov.

Sledované: klinická účinnosť, nežiaduce účinky.

Komparatívne ATB: PNC, ampicilin/amoxicilin, amoxicilin/klavulanát, cefaklor, cefuroxim/axetil, cefadroxil, klindamycín, azitromycín ...

Výsledky: rovnaká a lepšia klinická účinnosť originálneho klaritromycínu s porovnávaným ATB, **v porovnaní s PNC vyššia eradikácia patogéna, výrazne nižší výskyt nežiaducich účinkov (najmä GIT), lepšia compliance pacienta a rodiča.**

Okrem antibiotických účinkov stojí za zmienku spomenúť aj tzv. neantibiotické vlastnosti makrolidových antiinfektív, a to ich: imunostimulačný a imunomodulačný efekt,

protizápalové účinky, snížení produkce spúta so zvýšením jeho elasticity, snížení produkcie IL-8 a pod. (8).

Prezentovaný súbor detských pacientov s respiračnou infekciou horných, resp. dolných dýchacích ciest bol pred vyšetrením na tej ktorej odbornej ambulancii kliniky detí a dorastu vyšetrený lekárom pre deti a dorast prvého kontaktu. K použitiu makrolidového ATB nás viedli aj nasledovné fakty:

- dvaja pacienti s tonzylifaryngitídou mali pozitívny anamnestický údaj o alergii na PNC
- 15 detí zo súboru bolo pred nasadením klaritromycínu neúspešne liečených iným ATB (chránený aminopenicilín, cefalosporín I. a II. generácie)
- tri zo šiestich vykultivovaných pneumokokov boli rezistentné na testované betalaktámové antibiotiká
- anamnéza, klinický obraz, resp. RTG nález u detí s infekciou dolných dýchacích ciest
- u 4 detí s pneumóniou bolo pozitívne sérologické vyšetrenie na *Mycoplasma pneumoniae* (20% pacientov s pneumóniou).

Záver

Rozhodovací proces a taktika ATB liečby u pacientov detského veku sú zložité.

Literatúra

1. Amsden GW. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. *Int J Antimicrob. Agents*, 2001; (suppl. 1): 11–15.
2. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*, 1998; 26: 811–838.
3. Carbon C, Poole MD. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data. *J Chemoter*, 1999; 11: 107–118.
4. Castaño E. Comparison of four antibiotics for the treatment of children with streptococcal pharyngitis. 3rd ICMAS, Lisabon, Portugalsko, Január 1996.
5. Craft JC. Clarithromycin suspension in the treatment of acute otitis media in children, 3rd ICMAS, Lisabon, Portugalsko, Január 1996.
6. Endo CH. The use of clarithromycin in the „ent“ diseases. 3rd ICMAS, Lisabon, Portugalsko, Január 1996.
7. Farhat CK. Use of clarithromycin for respiratory infections in pediatrics. 3rd ICMAS, Lisabon, Portugalsko, Január 1996.
8. Garey KW, Rubinstein I, Gottfried MH, et al. Long-term clarithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone-dependent asthma. *Chest*, 2000; 118: 1826–1827.
9. Charles L, Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. *Drugs*, 1997; 53: 349–357.

Odporúčame zvážiť nasledovné kritériá:

1. epidemiologickú situáciu v regióne, v nemocnici...
2. zjavné klinické známky bakteriálneho infektu
3. základné laboratórne ukazovatele bakteriálnej infekcie
4. odhad imunitného stavu pacienta
5. kauzálna liečba podľa známeho, resp. predpokladaného agens
6. ATB prvej línie (penicilíny, cefalosporíny, v indikovaných prípadoch makrolidy).

Prezentovaná štúdia potvrdila vysokú účinnosť a veľmi dobrú toleranciu originálneho klaritromycínu v liečbe respiračných infekcií získaných v komunite u pacientov detského veku. Výhodou prípravku Klacid je aplikácia v 12, resp. 24 hodinovom intervale (Klacid SR u detí nad 12 rokov veku). V nemocničnom zariadení je ďalším kladom intravenóznou formou prípravku s možnosťou použitia od kojeneckého veku s následnou (follow on) zmenou na orálnu formulu, čo pri zlepšení klinického stavu dieťaťa umožní skrátenie hospitalizácie so zrejším ekonomickým aj etickým efektom (zníženie nákladov na liečbu, možnosť doliečenia dieťaťa v domácom prostredí).

10. Kafetzis DA. Five days treatment of acute otitis media in children with clarithromycin. 3rd ICMAS, Lisabon, Portugalsko, Január 1996.
11. Oliveros FV. The clinical efficacy and safety of clarithromycin suspension in the treatment of upper respiratory tract infections. 3rd ICMAS, Lisabon, Portugalsko, Január 1996.
12. Padilla N. Clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the management of streptococcal pharyngotonsillitis. 3rd ICMAS, Lisabon, Portugalsko, Január 1996.
13. Principi N, Esposito S. Comparative tolerability of erythromycin and newer macrolide antibacterials in paediatric patients. *Drug Saf*, 1999; 20: 25–41.
14. Ramet J. A comparative safety and efficacy study of klacid and amoxicillin/clavulanate suspensions in the short course treatment of children with acute otitis media. 3rd ICMAS, Lisabon, Portugalsko, Január 1996.
15. Schaad UB. Antibiotic therapy of childhood pneumonia. *Pediatr Pulmonol*, 1999; (suppl. 18): 146–149.
16. Zarkovic J. The clinical efficacy and safety of clarithromycin compared with amoxicillin/ clavulanic acid in children with lower respiratory tract infections, 3rd ICMAS, Lisabon, Portugalsko, Január 1996.
17. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, et al. Review of macrolides and ketolides: Focus on respiratory tract infections. *Drugs*, 2000; 61: 443–498.