

*Klinické skúsenosti
s klaritromycínom s predĺženým
uvolňovaním (Fromilidom uno)
v liečbe infekcií dýchacieho systému*



Krka

v medicíne a farmácii

Úvod

Spoločnosť Krka sa počas 60 rokov svojej existencie vyvinula z malého farmaceutického laboratória na jednu z popredných svetových farmaceutických spoločností, ktoré sa venujú výrobe generík. Inovatívne generiká od spoločnosti Krka, t. j. generické lieky s pridanou hodnotou, sa vyvíjajú pomocou vlastného know-how spoločnosti. Produkty spoločnosti Krka majú vďaka tomu v porovnaní s produktmi konkurencie určité kľúčové výhody, ktoré sú výsledkom vývoja nových technológií používaných pri výrobe aktívnych zložiek a liekových foriem. V spoločnosti Krka vyvíjame nové liekové formy (orodispergovateľné tablety, tablety s postupným uvoľňovaním atď.), ktoré uľahčujú podávanie a umožňujú nové spôsoby používania. Pri plánovaní nášho portfólia produktov dôkladne sledujeme tie najbežnejšie ochorenia prítomné v modernom svete. Lekárom a pacientom umožňujeme výber zo širokého spektra balení, koncentrácií a kombinácií pevnej dávky. Terapeutická rovnocennosť produktu spoločnosti Krka a produktu pôvodného výrobcu sa demonštruje pomocou bioekvivalenčných štúdií in vivo.

Spoločnosť Krka vykonáva medzinárodné intervenčné štúdie, ako napríklad INTER-ARS, HEMERA, PAN-STAR, ESOLAS, ROSU-PATH, VICTORY, v ktorých sa snažíme poskytnúť odpovede na rôzne otázky. V neintervenčných klinických štúdiách sledujeme pacientov v každodennej klinickej praxi, pričom v týchto štúdiách sa výber pacientov, liečebná metóda, výber lieku a jeho dávkovací režim, schéma štúdie a sledovanie pacientov nijako nelíšia od zavedenej liečby.

Výsledky štúdií vykonaných na viac než 250 000 pacientoch v 27 štátoch preukazujú, že lieky spoločnosti Krka sú účinné a bezpečné pre široké spektrum pacientov. Výsledky štúdií sú zdokumentované, analyzované a zverejnené v medzinárodných medicínskych časopisoch a prispievajú k dôvere, ktorú majú odborná verejnosť a pacienti k liekom spoločnosti Krka už desiatky rokov.

Zostavili sme zbierku vedeckých materiálov s názvom Krka v medicíne a farmácii, v ktorej predstavujeme bohaté skúsenosti získané z klinických štúdií liekov spoločnosti Krka. Pred vami je vybraný článok z tejto publikácie. Veríme, že to bude ďalší kúsok mozaiky, ktorá tvorí pridanú hodnotu spoločnosti Krka.

Breda Barbič-Žagar
Medical Director a

Šéfredaktor publikácie Krka v medicíne a farmácii



Klinické skúsenosti s klaritromycínom s predĺženým uvoľňovaním (Fromilid uno) v liečbe infekcií dýchacieho systému

Tanja Blatnik,
Nataša Lebar

Kľúčové slová
makrolidové antibiotiká,
klaritromycín, tablety
s predĺženým uvoľňovaním,
infekcie dýchacieho systému,
klinické skúsenosti

Abstrakt

Hlavnými dôvodmi rozsiahleho používania klaritromycínu na empirickú liečbu infekcií dýchacieho systému získaných v komunite sú: široké antibakteriálne spektrum pokrývajúce väčšinu bežných respiračných patogénov, dobrá znášanlivosť a jednoduché podávanie.

Vykonalí sme analýzu troch klinických štúdií fázy IV s Fromilidom uno (klaritromycínom s predĺženým uvoľňovaním) v liečbe infekcií hornej a dolnej časti dýchacieho systému, ktoré potvrdili jeho vysokú bakteriologickú a klinickú účinnosť. Okrem toho bola pozorovaná veľmi dobrá znášanlivosť a compliance pacienta. Výsledky našich klinických skúseností spolu s najnovšími medzinárodnými smernicami podporujú používanie klaritromycínu pri empirickej liečbe infekcií dýchacieho systému.

Úvod

Ako prvé makrolidové antibiotikum bol objavený erytromycín, ktorý sa používa od začiatku 50. rokov 20. storočia. Častá gastrointestinálna neznášanlivosť a krátky sérový polčas, ktorý si vyžaduje podávanie štyrikrát denne, však jeho používanie obmedzili.^{1,2}

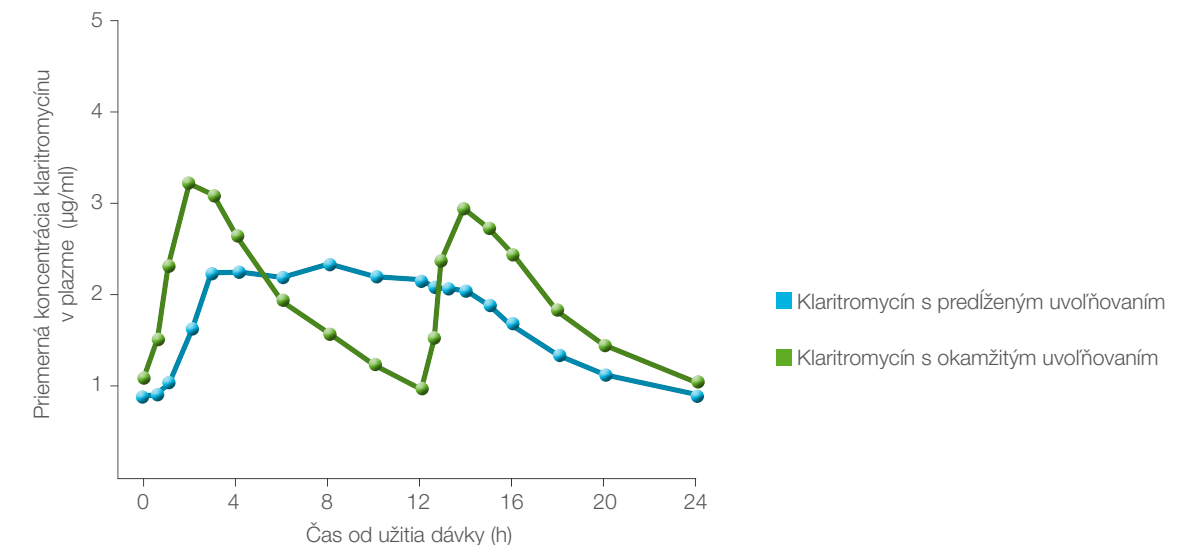
Klaritromycín je odvodený od erytromycínu, od ktorého sa líši O-metylovou substitúciou na 6. pozícii laktónového kruhu, čo vedie k zlepšenej znášanlivosti, farmakokinetickým vlastnostiam, antimikrobiálnemu účinku a širšiemu antimikrobiálnemu spektru.^{1,3} Antimikrobiálna účinnosť klaritromycínu je ďalej zlepšená aj tvorbou mikrobiologicky aktívneho 14-hydroxymetabolitu *in vivo*, ktorý v kombinácii s klaritromycínom pôsobí synergisticky na rozličné patogény vrátane *H. influenzae*.³ Podobne ako to je v prípade ostatných makrolidov, aj antimikrobiálne účinky klaritromycínu sú dôsledkom reverzibilného viazania na podjednotku 50S bakteriálneho ribozómu, čím klaritromycín zabraňuje syntéze bielkovín závislej od RNA.¹ Makrolidy vrátane klaritromycínu majú farmakodynamiku, ktorá je závislá od času, takže najdôležitejším parametrom pre stanovenie klinickej a mikrobiologickej účinnosti je dĺžka intervalu, počas ktorého koncentrácia lieku presahuje minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC). Cieľom dávkovacieho režimu je v prípade týchto liekov optimalizácia trvania expozície.⁴

Klaritromycín s predĺženým uvoľňovaním bol vyvinutý s cieľom zlepšiť dodržiavanie liečby zo strany pacienta tým, že sa obmedzí frekvencia podávania dávky. Nedodržiavanie liečby je totiž pri antibiotickej liečbe závažným problémom, ktorý často vedie k neúspešnosti liečby a podporuje rezistenciu voči antibiotikám. Antibiotiká, ktoré je možné podávať raz za deň (ako klaritromycín s predĺženým uvoľňovaním), preto v porovnaní s viacerými dávkami užívanými počas dňa zlepšujú dodržiavanie liečebného režimu a tým aj výsledok liečby.⁵ Tablety klaritromycínu s predĺženým

uvoľňovaním od spoločnosti Krka (Fromilid uno) boli na trh uvedené v roku 2003.⁶ Odborníci v spoločnosti Krka vyvinuli svoje vlastné zloženie s predĺženým uvoľňovaním, ktoré je chránené patentom.⁷

Zloženie s predĺženým uvoľňovaním umožňuje:

- menšie výkyvy v koncentrácii v plazme za súčasného zachovania ekvipotentnej biologickej dostupnosti⁸
- zmiernenie závažnosti nežiaducich účinkov na tráviaci trakt a zníženie frekvencie prípadov ukončenia liečby kvôli tráviacim ťažkostiam alebo zmenám chuti⁵
- zlepšené compliance pacienta⁵



Obrázok č. 1. Farmakokinetické analýzy: profily priemernej koncentrácie v plazme v stabilnom stave (5. deň) a času v prípade klaritromycínu s predĺženým uvoľňovaním (1 000 mg denne × 5 dní) a klaritromycínu s okamžitým uvoľňovaním (500 mg dvakrát denne × 5 dní)⁸

Fromilid uno je indikovaný na liečbu infekcií hornej časti dýchacieho systému (napr. tonzilofaryngitídy, akútnej sinusitídy), infekcií dolnej časti dýchacieho systému (napr. akútnej bakteriálnej bronchitídy, akútnych exacerbácií chronickej bronchitídy (AECB), pneumónie) a infekcií kože a podkožného tkaniva.⁹

Klaritromycín má niekoľko pozitívnych účinkov na priebeh ochorenia, ktoré nesúvisia priamo s jeho antibakteriálnym pôsobením, ale sú výsledkom jeho imunomodulačných a protizápalových vlastností. Medzi tieto účinky patrí výrazný pokles niekoľkých zápalových parametrov, výrazný pokles akumulácie zápalových buniek v bronchoalveolárnej lavážovej tekutine, znížená hyperreaktívita dýchacích ciest, zníženie tvorby spúta a zvýšená elasticita spúta u pacientov s chronickými zápalovými ochoreniami pľúc a niekoľko ďalších účinkov.^{10–12}

S biologickými filmami sa najčastejšie stretávame v kontexte chronických alebo rekurentných infekcií dýchacieho a močového systému.¹³ Štúdie preukázali, že klaritromycín (dokonca aj v subinhibičných koncentráciách) predchádza tvorbe biologického filmu a tým prispieva k vyhubeniu mikroorganizmov, ktoré môžu biologický film vytvárať.^{13–15}

Z údajov z laboratórneho pozorovania vyplýva, že rezistencia *S. pneumoniae* voči makrolidom sa počas uplynulých desaťročí zväčšila.¹⁶ Napriek narastajúcej prevalencii rezistencie *S. pneumoniae* voči makrolidom však neboli klinické zlyhania hlásené často.^{1,16} Aké sú teda príčiny lepších výsledkov oproti tým, ktoré by naznačovali len samotné MIC? Jedným z dôvodov, prečo sa rezistencia na makrolidy nemusí preukázať ako klinicky významná, je mechanizmus rezistencie, ktorého súčasťou sú efluxné pumpy (aktívne transportujú makrolid von z baktérii), alebo modifikácia mie-

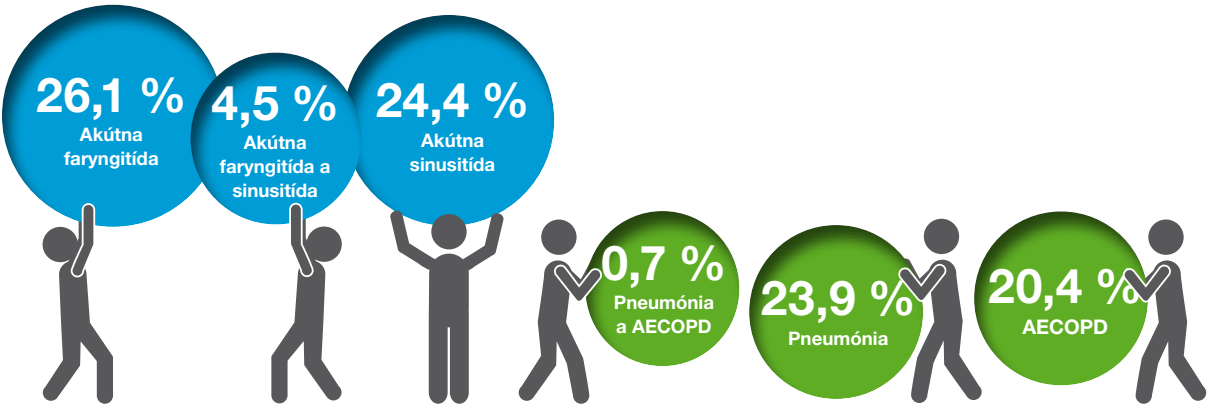
sta na cieľovom ribozóme, ktorá zabraňuje viazaniu makrolidu. Efluxná rezistencia je častejšia a relatívne slabá. Ďalším dôvodom je skutočnosť, že makrolidy (hlavne klaritromycín a azitromycín) sa výraznejšie koncentrujú v dýchacom systéme ako v sére a majú protizápalové vlastnosti, ktoré zvyšujú ich účinnosť.^{16, 17} Napriek ére narastajúcej rezistencie na makrolidy zostáva klaritromycín dôležitým antibiotikom na empirickú liečbu infekcií dýchacieho systému.¹⁶

Klinické skúsenosti s Fromilidom uno

Účinnosť Fromilidu uno (tablet s predĺženým uvoľňovaním obsahujúcich 500 mg klaritromycínu) bola skúmaná v niekoľkých klinických skúšaní fázy IV pri liečbe AECB, pneumónie, akútnej tonzilofaryngitídy, akútnej sinusitídy a akútneho zápalu stredného ucha. Dávkovanie a dĺžka liečby sa líšili v závislosti od indikácie a štúdie. Vo všetkých štúdiách bola primárnym endpointom miera klinickej úspešnosti.

Fromilid uno pri liečbe infekcií hornej a dolnej časti dýchacieho systému

Prvá štúdia¹⁸, v ktorej sme hodnotili účinnosť a bezpečnosť liečby akútnych infekcií dýchacieho systému pomocou Fromilidu uno, bola realizovaná v Slovinsku. Do štatistickej analýzy bolo zahrnutých 1 044 pacientov. 55 % pacientov dostávalo Fromilid uno na liečbu infekcií hornej časti dýchacieho systému (akútnej faryngitídy a/alebo akútnej sinusitídy) a 45 % na liečbu infekcií dolnej časti dýchacieho systému (akútnej exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc (AECOPD) alebo/a pneumónie).



Obrázok č. 2. Percentuálny pomer pacientov s jednotlivými indikáciami

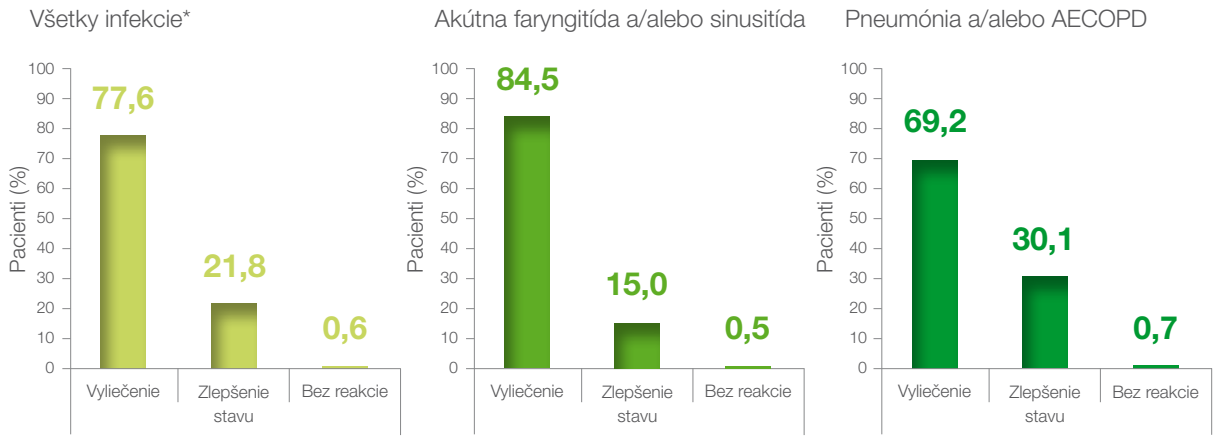
Väčšina pacientov (87 %) bola liečená jednou tabletou Fromilidu uno denne. Pacienti s pneumóniou a AECOPD, boli najčastejšie liečení dvomi tabletami Fromilidu uno denne a dĺžka liečby u týchto pacientov spravidla prekročila štandardných 7 dní. Liečba vo všetkých skupinách pacientov trvala priemerne 8 dní.

Fromilid uno preukázal vysokú klinickú účinnosť. Klinickú úspešnosť liečby (vyliečenie alebo zlepšenie stavu) dosiahlo 99,5 % pacientov s infekciami hornej časti dýchacieho systému a 99,3 % pacientov s infekciami dolnej časti dýchacieho systému.

Liečba tabletami Fromilid uno bola dobre znášaná. Nežiaduce reakcie, ktoré mali väčšinou mierny charakter, sa vyskytli len u 77 pacientov (7,4 %). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli tráviace ťažkosti (u 4,3 %) a horká chuť v ústach (u 2,0 %).

Kvôli nežiaducim účinkom liečbu ukončilo 13 pacientov (1,2 %). K ukončeniu liečby došlo kvôli nežiaducim účinkom na tráviaci systém, nevoľnosti, vracaniu alebo horkej chuti v ústach, pričom

tieto účinky mali vo väčšine prípadov stredne závažnú intenzitu. Nežiaduce účinky sa typicky vyskytovali častejšie pri vyššej dávke (1 000 mg) Fromilidu uno.



* vrátane infekcií hornej a dolnej časti dýchacieho systému

Obrázok č. 3. Klinická účinnosť Fromilidu uno pri akútnych infekciách dýchacieho systému

FORWARD (účinnosť a bezpečnosť lieku Fromilid uno u pacientov s purulentnými zápalovými ochoreniami ORL orgánov)

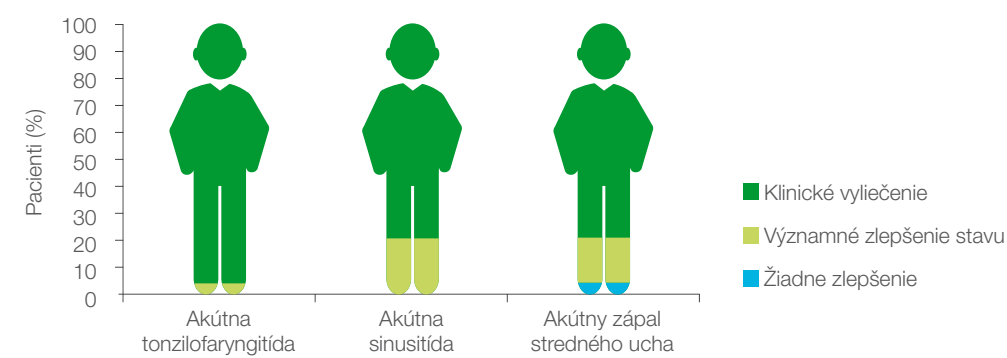
Cieľom štúdie FORWARD¹⁹ bolo posúdiť klinickú a bakteriologickú účinnosť liečby Fromilidom uno u pacientov s infekciami hornej časti dýchacieho systému (akútnou tonzilofaryngitídou, akútnou sinusitídou a akútnym zápalom stredného ucha). Ďalším cieľom bolo posúdiť znášanlivosť liečby Fromilidom uno a dodržiavanie liečebného režimu zo strany pacientov.

Analýza účinnosti a bezpečnosti Fromilidu uno u 150 pacientov s infekciou hornej časti dýchacieho systému sa vykonala v troch skupinách pacientov: u pacientov s akútnou tonzilofaryngitídou (skupina č. 1), akútnou sinusitídou (skupina č. 2) a akútnym zápalom stredného ucha (skupina č. 3). Do každej skupiny bolo v súlade s kritériami zaradenia prijatých 50 pacientov. Fromilid uno sa podával v dvoch dávkach: 1 tableta (500 mg) denne v prípade pacientov s akútnou tonzilofaryngitídou a 2 tablety (1 000 mg) denne v prípade pacientov s akútnou sinusitídou a akútnym zápalom stredného ucha. Liečba trvala 7 dní. Podľa protokolu štúdie boli všetci pacienti sledovaní počas 10 dní. Hodnotenie účinnosti liečby bolo vykonané počas 2., 3. a 4. návštevy. Stav každého pacienta bol posúdený ako: zhoršenie, bez zmien, výrazné zlepšenie alebo klinické vyliečenie.

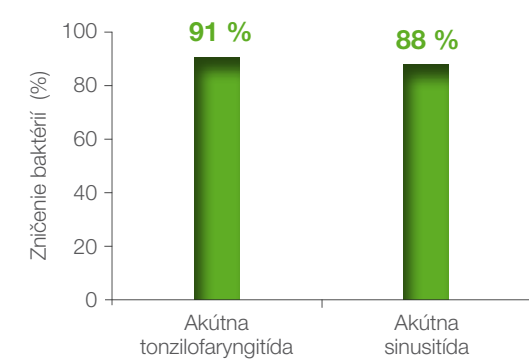
Všetci pacienti s akútnou tonzilofaryngitídou mali pozitívne výsledky na prítomnosť β-hemolytického streptokoka skupiny A (GAS). Vykonaná bola aj bakteriologická analýza sterov z ústnej sliznice. GAS bol izolovaný u 44 pacientov (88 %) a všetky izolované kmene boli citlivé na klaritromycín. Prítomné boli aj individuálne kmene iných epidemiologicky významných druhov baktérií. V opakovanej bakteriologickej analýze v 7. deň liečby boli kmene GAS pozorované len v 4 prípadoch, čo znamená, že zničenie GAS dosiahlo úroveň 91 %. Klinické vyliečenie bolo dosiahnuté u 95,9 % pacientov s akútnou tonzilofaryngitídou.

U 44 pacientov s akútnou sinusitídou bola pred začiatkom antibiotickej liečby vykonaná bakteriologická analýza obsahu vedľajších nosných dutín. Množenie baktérií bolo zistené u 36 pacientov (82 % vyšetrených pacientov). Prevládal druh *S. aureus*, po ňom nasledovali *S. pneumonia* a *H. influenzae*. Prítomné boli aj individuálne kmene iných druhov baktérií vrátane čľade enterobacteriaceae. Opakovaná bakteriologická analýza preukázala, že u 4 pacientov nedošlo k zničeniu baktérií. Baktérie boli teda zničené v 88 % prípadov. Klinické vyliečenie bolo dosiahnuté u 79,6 % pacientov s akútnou sinusitídou.

Diagnosticky významný materiál na mikrobiologickú analýzu bol zistený len u 6 pacientov s akútnym zápalom stredného ucha. V ďalších štúdiách bolo množenie baktérií zistené len na 5 vzorkách. Izolovali sa baktérie *P. aeruginosa* a *S. aureus*. Všetky kmene *P. aeruginosa* boli rezistentné voči klaritromycínu, zatiaľ čo kmene *S. aureus* naň boli citlivé. Percentuálny pomer klinicky vyliečených pacientov dosiahol hodnotu 79,2 % a u 16,7 % došlo k významnému zlepšeniu stavu.



Obrázok č. 4. Klinická účinnosť Fromilidu uno pri liečbe infekcií hornej časti dýchacieho systému



Obrázok č. 5. Antimikrobiálna účinnosť Fromilidu uno pri liečbe infekcií hornej časti dýchacieho systému

Počas štúdie sa posudzovala znášanlivosť Fromilidu uno. Elektrokardiografickou analýzou sa nezistili žiadne štatisticky významné zmeny srdcového rytmu počas užívania lieku. Zo štúdie boli vylúčení štyria pacienti: dvaja kvôli tráviacim poruchám, jeden pacient s hypertenziou kvôli destabilizácii arteriálneho tlaku krvi a jeden pacient s infekčnou mononukleózou, ktorá sa zistila neskôr v priebehu štúdie. Inak bola znášanlivosť Fromilidu uno veľmi dobrá. Všetci pacienti počas štúdie dodržiavali liečebný režim na 100 %.

Fromilid uno v liečbe akútnej sinusitídy

Všeobecní lekári v Európe každý rok diagnostikujú akútnu sinusitídu 1 % až 5 % dospelých osôb. Ochorenie obvykle vyvolávajú patogény *S. pneumoniae* a *H. influenzae*, príležitostne aj *M. catarrhalis*. Spúšťačom akútnej bakteriálnej sinusitídy býva často predchádzajúca vírusová infekcia v hornej časti dýchacieho systému – akútna sinusitída sa ako komplikácia vyskytne približne v 50 % prípadov prechladnutia.²⁰

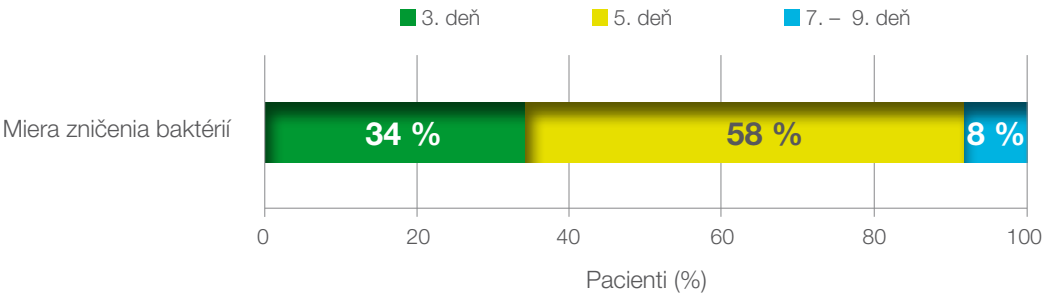
Do klinickej štúdie fázy IV²¹, ktorá bola realizovaná v roku 2012 v Rusku, bolo zaradených 50 pacientov s miernou až stredne závažnou akútnou bakteriálnou maxilárnou sinusitídou, ktorých priemerný vek bol 36,5 (±4,7) roka. Všetci pacienti podstúpili bilaterálnu punkciu maxilárnych dutín, ktorou sa zistila purulentná alebo mukopurulentná lavážová tekutina. U všetkých 50 pacientov sa prednou rinoskopiou odhalila hyperémia, mukonazálny edém a patologický výtok puru-

lentného alebo mukopurulentného charakteru. Na výsledkoch RTG vyšetrenia bola u všetkých 50 pacientov pozorovaná homogénna opacita a tekutina v postihnutých dutinách.

Klinická úspešnosť bola definovaná ako zlepšenie stavu pacienta a zmiernenie závažnosti klinických príznakov akútnej sinusitídy po 2 dňoch (maximálna telesná teplota počas dňa pod 37 °C, neprítomnosť purulentného výtoku z nosa, neprítomnosť purulentného výtoku z dutiny počas rinoskopie).

Pacienti boli liečení tabletami Fromilid uno v dávke 500 mg, ktoré užívali raz denne počas 7 až 10 dní v závislosti od dynamiky príznakov ochorenia. Všetci pacienti, ktorí boli do štúdie prijatí, splnili všetky kritériá zaradenia a štúdiu dokončili.

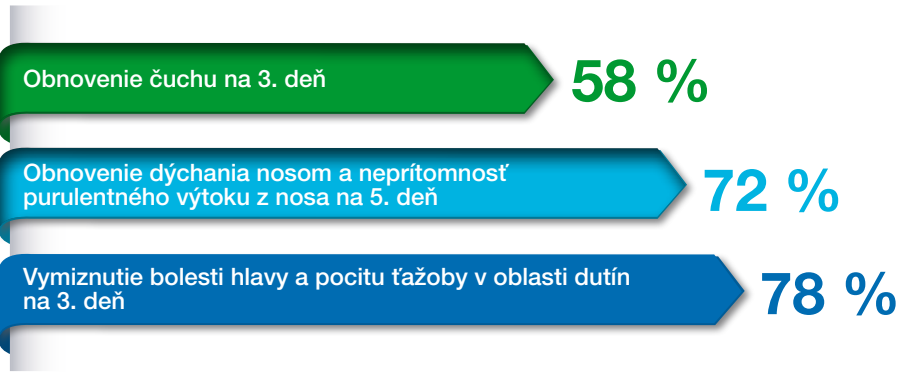
Kvôli posúdeniu bakteriologickej účinnosti sa punkcia dutín vykonala aj v 3., 5., 7. a 9. deň.



Obrázok č. 6. Číra lavážová tekutina bola punkciou maxilárnych dutín získaná na 3. deň u 17 pacientov (34 %), na 5. deň u 29 pacientov (58 %), na 7. deň od začiatku liečby u 2 pacientov (4 %) a na 9. deň u 2 pacientov (4 %).

Podľa protokolu štúdie bola bakteriologická analýza vykonaná v prípade 39 pacientov. Najčastejšie izolovanými patogénmi boli *S. pneumoniae* (41,2 % pacientov) a *H. influenzae* (32,3 % pacientov). Izolované boli aj patogény *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *Staphylococcus spp.* a iné. Zničenie patogénov alebo výrazné obmedzenie ich kvantitatívneho zloženia bolo dosiahnuté u všetkých pacientov. Klinická účinnosť bola v súlade s bakteriologickými výsledkami. Liečba Fromilidom uno viedla k výraznému klinickému zlepšeniu u všetkých pacientov.

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola hnačka. Nežiaduce reakcie boli celkovo mierne a prechodné a nevyžadovali si ukončenie liečby. Skúšajúci si počas štúdie všimli pozitívnu reakciu pacientov na frekvenciu podávania Fromilidu uno a dospeli k záveru, že Fromilid uno pacienta nezaťažuje a je dobre znášaný, čo výrazne zlepšilo compliance.



Obrázok č. 7. U väčšiny pacientov došlo k úľave od príznakov akútnej bakteriálnej sinusitídy po 3 až 5 dňoch liečby Fromilidom uno.

Záver

Spoločnosť Krka sa venuje manažmentu infekčných ochorení od svojho založenia v roku 1954. Dôkazom, že antibiotikám spoločnosti Krka možno dôverovať, je niekoľko miliónov vyliečených pacientov. Doteraz bolo len Fromilidom uno liečených viac než 7 miliónov pacientov. Počas viac než 10 rokov klinických skúseností s týmto liekom sa vykonalo niekoľko štúdií fázy IV, ktorých sa zúčastnilo takmer 11 000 pacientov. V tomto hodnotení sme sa bližšie venovali trom z nich. Všetky tieto štúdie potvrdili vysokú bakteriologickú a klinickú účinnosť Fromilidu uno pri liečbe infekcií hornej a dolnej časti dýchacieho systému. Jeho dobrá znášanlivosť a jednoduché podávanie raz denne zlepšujú dodržiavanie liečebného režimu, čo je pre úspešnú liečbu antibiotikami nevyhnutné. Hlavnými dôvodmi širokého klinického využitia klaritromycínu sú jeho vysoká klinická účinnosť, jednoduché podávanie, dobrá znášanlivosť, účinnosť voči väčšine bežných patogénov dýchacieho systému a niekoľko ďalších pozitívnych účinkov na priebeh ochorenia, ktoré nie sú priamo spojené s jeho antimikrobiálnou účinnosťou. Kvôli všetkým týmto vlastnostiam si klaritromycín udržiava dôležitú pozíciu v empirickej liečbe infekcií dýchacích ciest získaných v komunite.

Literatúra

¹ Zuckerman JM. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. Infect Dis Clin N Am 2004; 18: 621 – 49.

² Erythromycin: Mode of drug administration and dosage. In: MedicinesComplete: Kucers' the Use of Antibiotics [internet]. London, UK: Pharmaceutical Press; c2014 [dátum citácie: 14. júla 2014]. K dispozícii na: <https://www.medicinescomplete.com/mc/kucers/current/erythromycin.htm>

³ Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1992; 44 (1): 117 – 64.

⁴ Calbo E, Garau J. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of community-acquired respiratory tract infections. Respiration 2005; 72: 561 – 71.

⁵ Williams KN, Bishai BR. Clarithromycin extended-release in community-acquired respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2005; 6 (16): 2 867 – 76.

⁶ Fromilid uno (klaritromycín, 500 mg) – Číslo povolenia na uvedenie na trh: 5363-I-2148-2151/09, 2003 Slovinsko.

⁷ European Patent Office (EPO) [internet], Munich. [dátum citácie: 31. marca 2014]. K dispozícii na: <http://worldwide.espacenet.com>

⁸ Guay DRP, Gustavson LE, Devcich KJ et al. Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. Clin Ther 2001; 23: 566 – 77.

⁹ Summary of Product Characteristics, Fromilid uno.

¹⁰ Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68 (5): 479 – 503.

¹¹ MacLeod CM, Hamid QA, Tremblay C, Brisco W. Anti-inflammatory activity of clarithromycin in adults with chronically inflamed sinus mucosa. Adv Ther 2001; 18: 75 – 82.

¹² Tamaoki J, Takeyama K, Tagaya E et al. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39 (8): 1 688 – 90.

¹³ Lewis K. Riddle of biofilm resistance. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 999 – 1 007.

¹⁴ Carter G, Young LS, Bermudez LE. A subinhibitory concentration of clarithromycin inhibits mycobacterium avium biofilm formation. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48 (12): 4 907 – 10.

¹⁵ Sano M, Takaoki H, Nishimura M et al. Inhibitory action of clarithromycin on glycocalyx produced by MRSA. J Infect Chemother 1999; 5: 10 – 5.

¹⁶ Hoban DJ, Zhanel GG. Clinical implications of macrolide resistance in community-acquired respiratory tract infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006; 4 (6): 973 – 80.

¹⁷ Holzman D. Community-acquired pneumonia drug resistance patters prove puzzling. ASM News 2004; 70 (12): 571 – 4.

¹⁸ A follow-up study to evaluate efficacy and safety of treatment of acute respiratory tract infections with Fromilid uno (clarithromycin) prolonged-release tablets. Nepublikované údaje, Krka, d. d., Novo mesto, Slovinsko, 2006.

¹⁹ Timchuk LE et al. Efficacy and safety of the medicine Fromilid uno in patients with purulent-inflammatory diseases of ENT organs. Russian Otorhinolaryngology 2011; 3 (52): 160 – 7.

²⁰ Ah-See K. Sinusitis (Acute). Am Fam Physician 2009; 79 (4): 320 – 1.

²¹ Kryukov AI, Gurov AV, Isotova GN. Possibilities of modern macrolides in the initial treatment of acute bacterial sinusitis. RMJ 2012; 1: 1 – 4.

Autori

Tanja Blatnik, MPharm
Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenia

Nataša Lebar, MPharm
Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenia

Krka v medicíne a farmácii

Vydavateľstvo

Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto, Slovenia

Šéfredaktor

Breda Barbič-Žagar

Blatnik T, Lebar N. Clinical experience with clarithromycin prolonged- release (Fromilid uno) in the treatment of respiratory tract infections. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 104–110.

Abstrakt dostupný na: <http://cobiss6.izum.si/scripts/cobiss?command=DISPLAY&base=99999&rid=3766641&fmt=11&lani=si>

ISSN 0351-6040



Lieky sú schválené v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod rôznymi názvami.

Tento článok je neoddeliteľnou súčasťou materiálu Krka v medicíne a farmácii, ISSN 0351-6040.

Kompletné informácie o liekoch nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

Môžete ich získať na adrese: KRKA Slovensko, s.r.o., Mlynské Nivy 45, 821 09 Bratislava, www.krka.sk



Krka
v medicíne
a farmácii

