

PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Bolesław Kalicki, Bartłomiej Gawron, Weronika Machura,
Anna Mierzejewska

Received: 05.11.2012

Accepted: 12.11.2012

Published: 30.11.2012

Immunomodulacyjne właściwości makrolidów – zastosowanie w leczeniu chorób układu oddechowego u dzieci

Immunomodulatory properties of macrolide antibiotics – possibilities for the treatment of respiratory diseases in children

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM w Warszawie,
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Odmienności budowy i czynności układu oddechowego u dzieci predysponują do częstszego występowania zakażeń. Podstawą działania antybiotyków makrolidowych są ich właściwości bakteriostatyczne wynikające z blokowania podjednostki 50s i 23s rRNA. Makrolidy wykazują szereg dodatkowych działań pozarybosomalnych. Działanie to obejmuje wpływ na komórki układu odpornościowego, odpowiedź cytokinową, układ oddechowy i metabolizm glikokortykosteroidów. W pracy przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą mechanizmów działania tej grupy antybiotyków. Makrolidy zmniejszają ilość neutrofilów w miejscu zapalenia poprzez hamowanie wydzielania czynników chemotaktycznych, blokowanie cząsteczek powierzchniowych biorących udział w procesie migracji oraz kierowanie komórek zapalnych na drogę apoptozy. Wielokierunkowy wpływ antybiotyków makrolidowych na odpowiedź cytokinową sprowadza się głównie do obniżania wydzielania cytokin prozapalnych i hamowania syntezy tlenu azotu. Ponadto zapobiegają one kolonizacji dróg oddechowych przez *P. aeruginosa*, co wynika z faktu blokowania przez makrolidy produkcji składników biofilmu, elementów układu *quorum sensing* (umożliwiającego komunikację się bakterii) i hamowania produkcji czynników zjadliwości. Stosowanie makrolidów zmniejsza również produkcję śluzu w układzie oddechowym i poprawia klirens rzęskowy. Cytowane w opracowaniu badania dowodzą skuteczności makrolidów w zmniejszaniu nadprodukcji śluzu w drogach oddechowych i zapobieganiu kolonizacji przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą. Ponadto zmniejszają one częstość zaostrzeń i poprawiają jakość życia tych chorych. Nie zaobserwowano jednak istotnej poprawy parametrów spirometrycznych. W przebiegu zakażenia RSV zastosowanie makrolidów powoduje ograniczenie nasilonej reakcji przeciwzapalnej, nadreaktywności oskrzeli i hipersekreacji śluzu, co skutkuje skróceniem czasu hospitalizacji i szybszym ustąpieniem objawów infekcji RSV. Zastosowanie antybiotyków makrolidowych w przypadku astmy nie poprawia parametrów spirometrycznych, niemniej powoduje redukcję objawów klinicznych. Wymienione efekty kliniczne stosowania makrolidów wydają się obiecujące, jednak wymagają dalszych dobrze udokumentowanych badań.

Słowa kluczowe: makrolidy, astma, RSV, mukowiscydoza, cytokiny

Summary

The abnormalities in structure and respiratory function in children predispose to a higher incidence of infections in this age group. The basis mechanism of action of the macrolide antibiotics are bacteriostatic properties, resulting from blocking protein synthesis by interacting with the large ribosomal 50s and 23s subunits of ribosomal RNA. Macrolides have an additive nonantimicrobial properties. These properties include the effects on cells of the immune system, cytokine response, respiratory tract and metabolism of glucocorticosteroids. The paper presents the current knowledge of the mechanisms of action of this group of antibiotics. Macrolides reduce the number of neutrophils at the site of inflammation by inhibiting the secretion of chemotactic

factors, blocking cell surface glykoproteins involved in the migration process and inducing apoptosis of inflammatory cells. Multidirectional influence of macrolide antibiotics on cytokine response is mainly based on reducing the secretion of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide synthesis inhibition. In addition, they prevent the respiratory tract from *P. aeruginosa* colonization by inhibiting the production of: biofilm components, elements of quorum sensing (that enables communication between bacteria) and virulence factors. The use of macrolides also reduces production of mucus in respiratory tract and improves mucociliary clearance. In the treatment of cystic fibrosis, macrolides reduce overproduction of mucus in the airways and prevent colonization by *P. aeruginosa*. In addition, macrolides reduce the frequency of exacerbations and improve quality of life. However, significant improvement in spirometric parameters was not observed. Use of macrolides in the treatment of RSV infection reduces severe inflammatory response, airway hyperresponsiveness and mucus hypersecretion, which result in shorter hospitalization time and faster resolution of symptoms. These clinical effects of macrolides require additional well-documented research.

Key words: macrolides, asthma, respiratory syncytial virus, cystic fibrosis, cytokines

WSTĘP

Najczęstszą lokalizacją zakażeń u dzieci jest układ oddechowy. Odmienności niedojrzałych dróg oddechowych u dzieci, zarówno morfologiczne, jak i czynnościowe, predysponują osoby w tej grupie wiekowej do częstych chorób infekcyjnych, niejednokrotnie przebiegających dramatycznie, szczególnie u najmłodszych pacjentów.

ODRĘBNOŚCI UKŁADU ODDECHOWEGO U DZIECI

Noworodek rodzi się z małą ilością pęcherzyków płucnych, osiągając wartość 300 mln, typową dla dorosłych, dopiero w wieku 8 lat^(1,2). Drogi oddechowe dziecka nie posiadają w pełni wykształconego systemu wentylacji obocznej. Pory Kohna łączące ściany sąsiadujących pęcherzyków płucnych powstają około 6. roku życia, a kanały Lamberta umożliwiające komunikację oskrzelikowo-pęcherzykową wykształcają się w 8. roku życia^(1,3). Struktury ściany klatki piersiowej i żebra dziecka są bardziej elastyczne, łatwiej ulegają odkształceniom, jednocześnie słabszy rozwój mięśni gładkich oskrzeli i tchawicy powoduje większą podatność na ucisk i tendencję do zapadania się dróg oddechowych⁽¹⁾. Sama budowa klatki piersiowej dziecka z bardziej poziomym ustawieniem żeber oraz zwiększonym wymiarem przednio-tylnym ogranicza czynnościową pojemność zalegającą (*functional residual capacity*, FRC). Cechą charakterystyczną układu oddechowego w okresie rozwojowym jest również nadprodukcja śluzu wynikająca ze zwiększonej liczby gruczołów wydzielniczych na jednostkę powierzchni⁽⁴⁾.

Wysoki opór dróg oddechowych u dzieci związany z ich małą średnicą, towarzyszącym obrzękiem śluzówki i produkowaną w trakcie zakażenia dużą ilością wydzieliny prowadzi do istotnie częściej skłonności do obturacji drzewa oskrzelowego⁽⁴⁾.

MAKROLIDY – DZIAŁANIE BAKTERIOSTATYCZNE

Makrolidy są grupą antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym. Cechą charakterystyczną ich budowy jest pierścień laktonowy składający się z 14 do 16 atomów węgla^(5,6). Pierwszym wprowadzonym do leczenia antybiotykiem z tej grupy była erytromycyna, wyizolowana w 1952 roku ze szczepu bakterii *Streptomyces erythreus*. Do najważniejszych cech farmakokinetyki makrolidów należą: zdolność penetrowania do wnętrza komórek i tkanek, pokonywanie bariery krew-mózg w niewielkim stopniu, wydalanie głównie przez drogi żółciowe, a w niewielkim stopniu przez nerki.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego makrolidów obejmuje:

- bakterie atypowe (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*);
- bakterie Gram-dodatnie (*Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis*);
- beztlenowe bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne.

Makrolidy są nieaktywne lub słabo aktywne w działaniu przeciwko *Enterobacteriaceae* i niefermentującym bakteriom Gram-ujemnym, np. *Pseudomonas aeruginosa*.

Podstawą działania antybiotyków makrolidowych są ich własności bakteriostatyczne, a mechanizm ten polega na łączeniu się i blokowaniu podjednostki 50s rybosomów i 23s rRNA, co skutkuje zahamowaniem procesu transpeptydacji.

POZAANTYBIOTYKOWE WŁAŚCIWOŚCI MAKROLIDÓW

Poza działaniem w obrębie rybosomów makrolidy wykazują działanie na komórki układu odpornościowego, odpowiedź cytokinową, układ oddechowy oraz metabolizm glikokortykosteroidów.

WPLYW NA KOMÓRKI UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Cechą chorób zapalnych układu oddechowego jest napływ i kumulacja neutrofilów w tkance płucnej⁽⁷⁾. Makrolidy zmniejszają migrację neutrofilów do miejsca zapalenia poprzez zmniejszanie wydzielania cytokin o znaczeniu chemotaktycznym (m.in. IL-8). Wiele badań z zastosowaniem makrolidów w leczeniu przewlekłym dowiodło obniżenia stężenia tej cytokiny w płuczynach z drzewa oskrzelowego⁽⁸⁻¹⁰⁾. Makrolidy blokują ponadto cząsteczki powierzchniowe: integryny i selektyny oraz białka adhezyjne (ICAM, VCAM), które biorą udział w procesie przenikania leukocytów z układu krwionośnego do tkanek objętych procesem zapalnym^(10,11).

W badaniach *in vitro* erytromycyna i azytromycyna powodowały hamowanie degranulacji neutrofilów, a co za tym idzie hamowanie uwalniania elastazy i wolnych rodników prowadzących do uszkodzania tkanek układu oddechowego. Najprawdopodobniej związane jest to z bezpośrednim oddziaływaniem tych leków na szlak kinaz białkowych lub alternatywny szlak fosfolipazo-fosfohydrolazowy⁽⁹⁾.

W przebiegu reakcji zapalnej dochodzi do obumierania pobudzonych neutrofilów, ich rozpadu oraz uwalniania wolnych rodników i mediatorów stanu zapalnego, co doprowadza do zaostrenia i poszerzenia zakresu stanu zapalnego. Makrolidy obniżają liczbę neutrofilów nie tylko poprzez zmniejszenie migracji do tkanek objętych procesem zapalnym, ale również poprzez indukowanie apoptozy neutrofilów i pobudzanie fagocytozy makrofagów^(7-9,11). Mechanizm ten nie jest do końca poznany, ale przypuszcza się, że działają one poprzez zwiększenie stężenia cAMP w tych komórkach^(11,12).

WPLYW MAKROLIDÓW NA ODPOWIEDŹ CYTOKINOWĄ

Działanie makrolidów na odpowiedź cytokinową jest wielokierunkowe. Makrolidy hamują produkcję cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ⁽⁹⁾. Właściwości te zostały potwierdzone w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*. Stwierdzono obniżenie stężenia IL-8 i neutrofilów po zastosowaniu leczenia makrolidami w BAL (ang. *bronchoalveolar lavage*). Zmniejszone wydzielanie tych cytokin jest spowodowane hamowaniem przez makrolidy aktywacji NF κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)⁽⁸⁾. NF κ B jest powszechnie występującym kompleksem białkowym pełniącym funkcję czynnika transkrypcyjnego dla genów kodujących cytokiny prozapalne. Po zastosowaniu klarytromycyny Ichiyama i wsp. obserwowali zmniejszoną aktywację NF κ B w komórkach badanych monocytów, limfocytów T i komórek nabłonka oddechowego⁽⁸⁾.

Tlenek azotu (NO) jest mediatorem stanu zapalnego i odgrywa rolę w patogenezie uszkodzenia płuc⁽⁹⁾. NO jest produkowany przez syntetazę NO (NOs) w stymulowanych przez kompleksy immunologiczne komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych i makrofagach. Badania wykazały, że antybiotyki makrolidowe hamują ekspresję genu iNOs, jak również uwalnianie NO stymulowane przez kompleksy immunologiczne. Makrolidy mają wpływ na zwiększenie stężenia IL-10⁽¹³⁾ – interleukiny hamującej syntezę cytokin prozapalnych. Podwyższenie jej stężenia nasila efekt przeciwpalny tej grupy antybiotyków.

Ponadto makrolidy obniżają stężenie leukotrienu B₄, ważnego mediatora stanu zapalnego w patogenezie rozsianego zapalenia oskrzelików, ingerując w szlak metaboliczny kwasu arachidonowego⁽¹⁴⁾. W cytowanym badaniu zostało porównane stężenie LTB₄ w BAL u osób zdrowych oraz u osób z rozsianym zapaleniem oskrzelików przed terapią erytromycyną i po niej. Badanie wykazało redukcję stężenia LTB₄ w BAL po zastosowaniu erytromycyny (200 mg 3 razy dziennie przez 6 miesięcy).

DZIAŁANIE MAKROLIDÓW W ZAKAŻENIACH BAKTERYJNYCH

Bakterie Gram-ujemne, takie jak *Pseudomonas aeruginosa*, mają zdolność tworzenia biofilmu, który umożliwia kolonizację dróg oddechowych, bakterie znajdujące się wewnątrz biofilmu są chronione przed działaniem antybiotyków. W przebiegu kolonizacji przez *P. aeruginosa* występuje zjawisko przylegania bakterii do komórek gospodarza z udziałem lektyn, a następnie dochodzi do wydzielania toksyn i enzymów uszkodzających epitelium. W kolejnym etapie *P. aeruginosa* traci rzęski i wici oraz zaczyna produkować białka układu *quorum sensing* i alginat – podstawowy element biofilmu⁽¹⁵⁾.

Makrolidy wpływają na bakterie, uniemożliwiając im kolonizację dróg oddechowych. Cytowane badania, przeprowadzone na *Pseudomonas aeruginosa*, wyróżniły następujące mechanizmy tego działania:

- zmniejszenie adherencji bakterii poprzez inhibicję produkcji hemaglutyniny (lektyny, hemolizyny, homoseryny);
- hamowanie syntezy czynników zjadliwości przez bakterie (m.in. egzotoksyny A, elastazy, fosfolipazy C, lipazy)⁽¹²⁾;
- zmniejszenie możliwości tworzenia biofilmu poprzez hamowanie produkcji alginatu i obniżenie ekspresji flageliny – białka umożliwiającego drobnoustrojom poruszanie się^(12,15);
- hamowanie elementów układu *quorum sensing* – mechanizmu regulującego życie kolonii bakterii poprzez produkowanie, wydzielanie, odbieranie i odpowiadanie na sygnały przenoszone przez cząsteczki sygnałowe nazywane autoinduktorami. W przypadku *P. aeru-*

ginosa autoinduktory są zaangażowane w produkcję czynników zjadliwości i tworzenie biofilmu. Badania oceniające właściwości azytromycyny sugerowały, że powoduje ona zmniejszenie syntezy autoinduktorów, co z kolei prowadzi do zmniejszenia wydzielania czynników zjadliwości⁽¹²⁾.

WPLYW MAKROLIDÓW NA UKŁAD ODDECHOWY

Śluz w drogach oddechowych pełni funkcję ochronną i oczyszczającą. Składa się z wody, mucyny, surfaktantu, defensyn i innych białek wydzielanych przez komórki nabłonka. Nadmierne wydzielanie śluzu jest cechą charakterystyczną przewlekłych stanów zapalnych dróg oddechowych. Może ono powodować spadek przepływu powietrza w drogach oddechowych, upośledzenie oczyszczania dróg oddechowych przez nabłonek rzęskowy i nawracające infekcje⁽¹²⁾.

W badaniach, w których chorym podawano klarytromycynę przez 8 tygodni, stwierdzono mniejsze wydzielanie dobowe płwociny w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo. W odpowiedzi na klarytromycynę płwocina zawierała mniejsze stężenie chlorków i więcej stałych składników płwociny. Efekt ten spowodowany jest potwierdzonym w badaniach *in vitro* hamowaniem przez makrolidy kanałów chlorkowych wapnionależnych^(10,12). Makrolidy mają również zdolność zmniejszania ekspresji genu mucyny, co dzieje się na różnych poziomach aktywacji, m.in. zależnej od NFκB⁽¹⁶⁾.

Defensyny, będące endogennymi białkami antybakteryjnymi, stanowią ważny element obronny dróg oddechowych. W badaniach *in vitro* erytromycyna powodowała wzrost wydzielania β-defensyny przez komórki nabłonka oddechowego, natomiast w badaniach *in vivo* efekt ten się nie potwierdził⁽¹⁶⁾.

INTERAKCJE Z GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI

W 1960 roku zaobserwowano, że stosowanie troleandomycyny zmniejsza zapotrzebowanie na glikokortykosteroidy u chorych na astmę steroidozależną⁽⁵⁾. Prace nad tym zagadnieniem wykazały, że troleandomycyna hamuje metabolizm kortykosteroidów, zwiększając jednocześnie ich czas półtrwania w surowicy⁽¹⁷⁾. *Sparing effect* wykazano tylko dla troleandomycyny, podobnego efektu nie zaobserwowano w przypadku innych makrolidów⁽¹⁸⁾.

IMPLIKACJE KLINICZNE WYNIKAJĄCE Z ZASTOSOWANIA MAKROLIDÓW

MUKOWISCYDOZA

Jest to najczęstsza, dziedziczona autosomalnie recesywnie choroba monogenowa, w przebiegu której

dochodzi do dysfunkcji licznych narządów, prowadzącej do przedwczesnego zgonu. U jej podstawy leży mutacja genu CFTR odpowiadającego za kodowanie jednoimiennego białka, które pełni rolę kanału chlorkowego. W wyniku tej mutacji dochodzi do zaburzenia transportu jonów chlorkowych, a co za tym idzie również jonów sodowych oraz wody, co skutkuje nieprawidłową produkcją i wzrostem lepkości wydzieliny śluzowej, między innymi w drogach oddechowych. Prowadzi to do nawracających zakażeń układu oddechowego oraz przewlekłego stanu zapalnego i pogłębiającej się destrukcji oskrzeli.

Jednym z korzystnych efektów działania makrolidów u pacjentów z mukowiscydozą może być ich wpływ na nadprodukcję śluzu i klirens śluzowo-rzęskowy. Stwierdzono, że u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego makrolidy w niewielkich dawkach wpływają na zmniejszenie nadprodukcji śluzu w drogach oddechowych, bez wpływu na jego produkcję podstawową⁽⁷⁾. Ponadto, działając przeciwzapalnie, poprzez zmniejszenie napływu neutrofilów oraz produkcji cytokin prozapalnych, makrolidy wpływają hamująco na przewlekły proces zapalny w drogach oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą, nawet bez współistniejącej infekcji bakteryjnej⁽¹⁹⁾.

U chorych na mukowiscydozę bardzo często występuje przewlekłe zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*. Mimo że makrolidy nie obejmują swoim spektrum działania tej bakterii, mogą one wpływać na nią pośrednio poprzez hamowanie tworzenia biofilmu i wydzielania czynników zjadliwości, zmniejszenie adherencji bakterii do komórek epitelium oraz synergistyczne działanie z innymi lekami⁽¹⁹⁾.

Przeprowadzone do tej pory randomizowane badania potwierdzające skuteczność tej grupy antybiotyków u dzieci i dorosłych z mukowiscydozą dotyczyły azytromycyny. Udowodniono, że w niewielkich dawkach zmniejsza ona ilość zaostrzeń choroby, poprawia jakość życia oraz nieznacznie poprawia parametry spirometryczne chorych. Najnowsze badanie (Clement i wsp.) przeprowadzono w grupie 82 pacjentów w wieku 6-21 lat. Stosowano w nim azytromycynę w niewielkich dawkach (250 mg lub 500 mg w zależności od masy ciała chorego raz dziennie przez 3 dni w tygodniu vs placebo). Czas trwania obserwacji został wydłużony do 12 miesięcy, a pacjenci w większości nie byli zakażeni *P. aeruginosa*. Praca ta potwierdziła wcześniejsze wnioski z badań przeprowadzanych na grupach dorosłych pacjentów^(20,21), nie wykazując jednak istotnego wpływu stosowania azytromycyny na poprawę parametrów spirometrycznych u młodych chorych⁽²²⁾. Warto podkreślić, że podobnych korzystnych działań u pacjentów z mukowiscydozą nie udało się do tej pory potwierdzić w przypadku stosowania przez nich klarytromycyny⁽²³⁾.

W związku z omówionym działaniem makrolidów u chorych na mukowiscydozę korzystne wydaje się stosowanie niewielkich dawek tych antybiotyków. Konieczne są dalsze badania potwierdzające ich długofalową skuteczność i bezpieczeństwo w przewlekłym stosowaniu u dzieci. Obecnie uważa się, że powinny być raczej zarezerwowane dla pacjentów ze współistniejącą infekcją *P. aeruginosa*, u których należy przeprowadzać okresowe kontrole parametrów funkcji wątroby oraz badanie EKG⁽¹⁹⁾.

ZAPALENIE PŁUC NA PODŁOŻU RSV

Wirus RSV jest jedną z najczęstszych przyczyn infekcji dróg oddechowych u małych dzieci i niemowląt. RSV replikuje i rozprzestrzenia się w komórkach nabłonka dróg oddechowych, powodując ich niszczenie, a niekiedy i rozlaną martwicę z tworzeniem się skupisk komórek epitelialnych – syncytiów. W przebiegu infekcji tym wirusem dochodzi do masywnej odpowiedzi zapalnej ze strony organizmu oraz produkcji cytokin i chemokin prozapalnych, między innymi IL-4 oraz IL-8, stymulującej napływ i aktywację neutrofilów. Zjawiska te prowadzą do obrzęku błony śluzowej dróg oddechowych i wysięku, co powoduje obturację oskrzelików i w efekcie, w ciężkich przypadkach, nasiloną duszność, kaszel, świszczący oddech oraz zaburzenia oddychania.

Uważa się, że stosowanie klarytromycyny u pacjentów z infekcją o podłożu RSV skraca czas hospitalizacji i zmniejsza konieczność dodatkowej podaży tlenu oraz ryzyko ponownych hospitalizacji⁽²⁴⁾. W przytoczonym badaniu stwierdzono, że trzytygodniowa terapia klarytromycyną zmniejsza produkcję IL-4, która jest jednym z głównych mediatorów reakcji alergicznej w drogach oddechowych i jest niezbędna do zapoczątkowania produkcji IgE przez limfocyty B. Jej stosowanie powoduje zmniejszenie nasilonej reakcji zapalnej i nadreaktywności oskrzeli oraz hipersekrecji śluzu. W związku z powyższym uważa się, że klarytromycyna może zmniejszać zapotrzebowanie na wziewne β_2 -mimetyki u dzieci z infekcją RSV.

Klarytromycyna działa również „przeciwalergicznie” poprzez zmniejszenie produkcji eotaksyn – odpowiedzialnych za napływ eozynofiliów do ogniska zapalnego oraz przez normalizację stosunku limfocytów Th1/Th2. W przebiegu zakażenia RSV dochodzi do zwiększenia liczby limfocytów Th2, co wydaje się odpowiadać za zwiększone ryzyko rozwoju astmy i nadwrażliwości alergicznej⁽²⁴⁾. Stosowanie klarytromycyny może mieć również korzystne efekty długofalowe, aczkolwiek wniosek ten wymaga dalszych badań.

Klarytromycyna ogranicza także produkcję IL-8 – czynnika chemotaktycznego dla neutrofilów, które są kluczowe dla nadmiernej odpowiedzi zapalnej oskrzeli w przebiegu zakażenia RSV. Takiego działania nie mają

glikokortykosteroidy, czym tłumaczy się ich nieskuteczność w przypadku tego zakażenia u dzieci⁽²⁴⁾.

W przebiegu zakażenia wirusem RSV obturacja jest również związana z nadmierną odpowiedzią przyspółczulną, prowadzącą do skurczu komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. W latach 90. ubiegłego wieku Tamaoki i wsp. stwierdzili, że makrolidy takie jak klarytromycyna, azytromycyna i roksyromycyna działają relaksacyjnie na mięśniówkę gładką oskrzeli poprzez hamowanie wyrzutu acetylocholino z zakończeń pozazwojowych neuronów w płytkach nerwowo-mięśniowych⁽²⁵⁾. W badaniach *in vitro* na ludzkich tchawiczych komórkach nabłonkowych zauważono, że stosowanie klarytromycyny i bafilomycyny A1 hamuje adhezję wirusa RSV do komórek epitelium przez zmniejszenie ekspresji białka RhoA będącego receptorem białka F RSV⁽²⁶⁾, co może tłumaczyć patomechanizm działania relaksacyjnego.

Podobnie korzystnego działania – skrócenia czasu hospitalizacji oraz szybszego ustąpienia objawów infekcji RSV – nie stwierdzono w przypadku stosowania azytromycyny⁽²⁷⁾.

Pomimo przytoczonych możliwych efektów stosowania klarytromycyny u dzieci z zakażeniem układu oddechowego o etiologii RSV, nie ma do tej pory jednoznacznych wytycznych jej stosowania, konieczne są więc dalsze obserwacje kliniczne.

WPLYW MAKROLIDÓW NA PRZEBIEG ASTMY

Cytując za Global Initiative for Asthma (GINA): „Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie jest przyczyną nadreaktywności oskrzeli prowadzącej do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Epizodom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia”. W najbardziej aktualnym przeglądzie Cochrane z października 2008 roku⁽²⁸⁾ dotyczącym omawianego zagadnienia stwierdzono, że obecnie brakuje wystarczająco silnych dowodów potwierdzających lub negujących słuszność stosowania makrolidów u pacjentów z przewlekłą astmą. Brano w nim pod uwagę jedynie badania z randomizacją, dotyczące dzieci i dorosłych, chorych na przewlekłą astmę, przyjmujących makrolidy przez przynajmniej 4 tygodnie vs placebo. Kryteria te spełniło jedynie siedem badań⁽²⁹⁻³⁵⁾, trzeba jednak podkreślić, że dotyczyły one różnych makrolidów. Po analizie wymienionych badań stwierdzono, że stosowanie makrolidów przez chorych na astmę nie wpływa na poprawę ich wyników spirometrycznych – nie zanotowano istotnej poprawy wskaźników FEV₁ i FVC. Ponadto nie opisano

istotnego zmniejszenia użycia doustnych glikokortykosteroidów w porównaniu z grupą pacjentów niestosujących makrolidów. Stwierdzono jednak znaczącą redukcję objawów klinicznych.

Wydaje się, że największe korzyści stosowania makrolidów osiągają pacjenci ze współistniejącą kolonizacją dróg oddechowych przez *M. pneumoniae* lub *Ch. pneumoniae*. W grupie pacjentów z obecnymi przeciwciałami IgA anti-*Ch. pneumoniae* obserwowano znaczące zmniejszenie objawów klinicznych astmy oraz zużycia leków ratujących życie⁽³⁵⁾, nie stwierdzono jednak poprawy jakości życia ocenianej kwestionariuszem AQLQ. W największym ocenianym przez Cochrane badaniu dotyczącym stosowania telitromycyny w dawce 800 mg/dobę przez 10 dni vs placebo zaobserwowano istotną poprawę wskaźników spirometrycznych (FEV₁) oraz zmniejszenie objawów klinicznych. Poprawa ta dotyczyła jednak głównie pacjentów seropozytywnych w kierunku *M. pneumoniae* lub *Ch. pneumoniae* i utrzymywała się tylko przez miesiąc⁽³⁶⁾.

Najnowsze, obecnie prowadzone badanie przez Hahna i wsp., w którym przez 12 tygodni stosowano azytromycynę, powtarza wcześniejsze wnioski – nie wykazano znaczącej poprawy żadnego ocenianego parametru. W pracy oceniano:

- nasilenie objawów astmy (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – silne, 4 – najgorsze dotychczasowo) w ciągu ostatnich 24 godzin, oceniane co 1,5 miesiąca;
- kwestionariusz AQL – w ciągu ostatnich 2 tygodni, ocena co 3 miesiące;
- kontrolę astmy (kwestionariusz Juniper Mini-Asthma Control Questionnaire) w ciągu ostatniego tygodnia, ocena co 3 miesiące;
- zaostrzenia astmy w ciągu ostatniego 1,5 miesiąca;
- inne choroby dróg oddechowych w ciągu ostatniego 1,5 miesiąca;
- antybiotykoterapię w ciągu ostatniego 1,5 miesiąca;
- zdarzenia niepożądane w ciągu ostatniego 1,5 miesiąca;
- użycie leków kontrolujących przebieg astmy (doustne lub wziewne glikokortykosteroidy, LABA, leki antyleukotrienowe) w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- subiektywnie stwierdzoną poprawę stanu zdrowia w ciągu ostatnich 3 miesięcy⁽³⁷⁾.

Największe korzyści z zastosowania makrolidów w astmie wiąże się przede wszystkim z użyciem ich u osób z astmą o fenotypie neutrofilowym. Według badań populacyjnych jedynie połowa przypadków astmy oskrzelowej współistnieje z atopią, rola neutrofila w astmie może stwarzać zatem nowe perspektywy terapeutyczne⁽³⁸⁾. W badaniu Simpsona pacjentom z oporną, ciężką astmą podawano przez 8 tygodni klarytromycynę w dawce 2 × 500 mg. Wykazano znaczące obniżenie stężenia IL-8 i liczby neutrofilów w drogach oddechowych oraz poprawę jakości życia⁽³⁹⁾.

PODSUMOWANIE

Ze względu na liczne pozarybosomalne działania makrolidów można uznać, że wskazania do ich stosowania nie powinny ograniczać się jedynie do leczenia chorób infekcyjnych układu oddechowego. W świetle przytoczonych badań zastosowanie antybiotyków makrolidowych może być pomocne w leczeniu astmy, mukowiscydozy czy też zakażeń układu oddechowego o etiologii RSV. W przypadku astmy najbardziej korzystne wydaje się stosowanie tych antybiotyków u chorych z towarzyszącą kolonizacją *M. pneumoniae* lub *Ch. pneumoniae*. W leczeniu mukowiscydozy zmniejszają one częstość zaostrzeń i poprawiają jakość życia chorych, ale uważa się, iż makrolidy powinny być zarezerwowane wyłącznie dla chorych z towarzyszącym zakażeniem *P. aeruginosa*. W przebiegu zakażenia RSV makrolidy powodują skrócenie czasu hospitalizacji i szybsze ustąpienie objawów. Pomimo obiecujących wyników rutynowe zastosowanie antybiotyków makrolidowych w leczeniu tych chorób wymaga dalszych badań i ustalenia standardów postępowania.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Bramson R.T., Griscom N.T., Cleveland R.H.: Interpretation of chest radiographs in infants with cough and fever. *Radiology* 2005; 236: 22-29.
2. Reid L.: *Lung growth in health and disease*. Br. J. Dis. Chest 1984; 78: 113-134.
3. Kulus M., Peradzińska J.: Budowa i rozwój układu oddechowego. W: Kulus M. (red.): *Choroby układu oddechowego i alergiczne u dzieci*. Akademia Medyczna, Warszawa 2005: 1-8.
4. Schechter M.S.: Airway clearance applications in infants and children. *Respir. Care* 2007; 52: 1382-1391.
5. Plusa T.: Znaczenie immunomodulacyjnych właściwości makrolidów w obturacyjnych chorobach układu oddechowego. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med.* 2012; 18: 9-13.
6. Guz K., Bugla-Płoskońska G.: Immunomodulacyjne i przeciwzapalne właściwości wybranych antybiotyków i chemioterapeutyków. *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online) 2007; 61: 828-837.
7. Ichihara T., Nishikawa M., Yoshitomi T. i wsp.: Clarithromycin inhibits NF-κB activation in human peripheral blood mononuclear cells and pulmonary epithelial cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 44-47.
8. Tamaoki J., Kadota J., Takizawa H.: Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am. J. Med.* 2004; 117 suppl. 9A: 5S-11S.
9. Tamaoki J.: The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125 (supl.): 41S-51S.
10. Shinkai M., Rubin B.K.: Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2005; 6: 227-235.
11. Kanoh S., Rubin B.K.: Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 590-615.
12. Labro M.T.: Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 41 suppl. B: 37-46.

13. Oda H., Kadota J.I., Kohno S., Hara K.: Leukotriene B4 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis. *Chest* 1995; 108: 116-122.
14. Shinkai M., Henke M.O., Rubin B.K.: Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol. Ther.* 2008; 117: 393-405.
15. López-Boado Y.S., Rubin B.K.: Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8: 286-291.
16. Rubin B.K., Henke M.O.: Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004; 125 (supl.): 70S-78S.
17. Hernando-Sastre V.: Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2010; 38: 92-98.
18. Friedlander A.L., Albert R.K.: Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010; 138: 1202-1212.
19. Wolter J., Seeney S., Bell S. i wsp.: Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. *Thorax* 2002; 57: 212-216.
20. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. i wsp.: Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-1756.
21. Clement A., Tamalet A., Leroux E. i wsp.: Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006; 61: 895-902.
22. Robinson P., Schechter M.S., Sly P.D. i wsp.: Clarithromycin therapy for patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47: 551-557.
23. Tahan F., Ozcan A., Koc N.: Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 91-97.
24. Tamaoki B.J., Tagaya E., Sakai A., Konno K.: Effects of macrolide antibiotics on neurally mediated contraction of human isolated bronchus. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 853-859.
25. Asada M., Yoshida M., Suzuki T. i wsp.: Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Antiviral Res.* 2009; 83: 191-200.
26. Kneyber M.C., van Woensel J.B., Uijtendaal E. i wsp.: Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Dutch Antibiotics in RSV Trial (DART) Research Group. Pediatr. Pulmonol.* 2008; 43: 142-149.
27. Richeldi L., Ferrara G., Fabbri L. i wsp.: Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (3): CD002997.
28. Nelson H.S., Hamilos D.L., Corsello P.R. i wsp.: A double-blind study of troleandomycin and methyl-prednisolone in asthmatic subjects who require daily corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 398-404.
29. Kamada A.K., Hill M.R., Iklé D.N. i wsp.: Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 873-882.
30. Shoji T., Yoshida S., Sakamoto H. i wsp.: Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 950-956.
31. Amayasu H., Yashida S., Ebana S. i wsp.: Clarithromycin suppress bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann. Allergy Asth. Immunol.* 2000; 84: 594-598.
32. Black P., Blasi F., Jenkins C.R. i wsp.: Trial of roxithromycin for the treatment of asthma in subjects with serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 536-541.
33. Kraft M., Cassell G.H., Pak J., Martin R.J.: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121: 1782-1788.
34. Kostadima E., Tsiodras S., Alexopoulos E.I. i wsp.: Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 714-717.
35. Hahn D.L., Plane M.B., Mahdi O.S., Byrne G.I.: Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS Clin. Trials* 2006; 1: e11.
36. Johnston S.L., Blasi F., Black P.N. i wsp.: The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1589-1600.
37. Hahn D.L., Grasmick M., Hetzel S. i wsp.: AZMATICs (AZithroMycin-Asthma Trial In Community Settings) Study Group: Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *J. Am. Board Fam. Med.* 2012; 25: 442-459.
38. Fal A.M., Rabski M.: Rola neutrofila w astmie – nowe perspektywy terapeutyczne. *Alergia* 2006; (2): 37-42, 52.
39. Simpson J.L., Powell H., Boyle M.J. i wsp.: Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 148-155.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „PEDIATRIA I MEDYCYNĄ RODZINNA” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.