

# ADITÍVNE IMUNOLOGICKÉ A NEANTIBIOTICKÉ ÚČINKY AZALIDOVÝCH ANTIBIOTÍK

Pavol Jarčuška<sup>1</sup>, Rudolf Novotný<sup>2</sup>, Adriana Liptáková<sup>3</sup>, Lenka Balogová<sup>1</sup>, Pavol Kristian<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika pre infekčné choroby FN L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice

<sup>2</sup> Interná klinika FNSP J. A. Reimana, Prešov

<sup>3</sup> Ústav lekárskej mikrobiológie LF UPJŠ, Košice

Vplyv makrolidových antibiotík na imunitné mechanizmy hostiteľa je intenzívne študovaný od 80-tych rokov minulého storočia. V súčasnosti sú k dispozícii údaje o priaznivom vplyve azitromycínu na adhérenciu baktérií na sliznice a cudzorodé materiály, fagocytózu, produkciu cytokínov a apoptózu polymorfonukleárov. Tieto priaznivé imunomodulačné a antiinflamačné účinky sa využívajú nielen v liečbe bežných respiračných infekcií horných a dolných dýchacích ciest, ale i v liečbe pacientov s ťažkým postihnutím pľúc. Publikované údaje potvrdzujú výhodnosť profylaktického a terapeutického použitia azitromycínu v troch nových indikáciách – u pacientov s cystickou fibrózou k prevencii pseudomonádových a burkholderových infekcií, u pacientov s transplantáciou pľúc v profylaxii a liečbe bronchiolitídy a u pacientov s imunosupresívnou liečbou k prevencii a liečbe prerastania gingiválnej sliznice.

**Kľúčové slová:** azitromycín, imunomodulačné a antiinflamačné vlastnosti, biofilm, fagocytóza, cystická fibróza, bronchiolitída.

**Kľúčové slová MeSH:** azitromycín; faktory imunologické; antiflogistiká; biofilmy; fagocytóza; fibróza cystická; bronchiolitída.

Via pract., 2005, roč. 2 (12): 534–537

## Úvod

Na začiatku každej infekcie je **interakcia patogénu s fyziologickými obrannými mechanizmami hostiteľa**. Pre baktérie nevyhnutne prvým krokom je ich **adhérenca** na sliznice. V prípade infekcií dýchacích ciest baktérie po adhérencii poškodzujú riasinkový epitel. Ak správne fungujú ciele, minimalizuje sa riziko vzniku infekcie. Reakcia makroorganizmu na infekciu je komplexná a zahŕňa mechanizmy nešpecifickej i špecifickej imunity. Kľúčovú úlohu má **fagocytóza, protilátková odpoveď a aktivácia cytokínovej kaskády**.

Prvým antibiotikom, u ktorého boli popísané imuno-aditívne účinky bol klindamycín. V 80-tych rokoch minulého storočia sa objavili prvé práce popisujúce imuno-aditívne vlastnosti makrolidových antibiotík. Pri dlhodobom podávaní subinhibičných dávok erytromycínu sa výrazne zlepšilo prežívanie u pacientov s difúznou panbronchiolitídou v Japonsku (1). Zistilo sa, že erytromycín v nízkych dávkach 400 – 600 mg denne je účinným liekom u pacientov s difúznou panbronchiolitídou. Pri dlhodobom podávaní zvyšoval 10 ročné prežívanie veľmi výrazne – z 12,4 % na viac ako 90 % (2). Veľká časť pacientov bola kolonizovaná *P. aeruginosa*. Erytromycín znižoval voluminozitu spúta, zlepšoval jeho fyzikálno-chemické vlastnosti, pôsobil imunomodulačne v mieste infekcie a navyše mal antibakteriálny účinok. Azitromycín, podobne ako erytromycín, vykazoval výborný efekt u pacientov s panbronchio-

litídou. Klinicky výrazný efekt bol u 85 % liečených pacientov. U pacientov došlo počas liečby azitromycínom k zníženiu množstva spúta, zlepšeniu námahovej dyspnoe, zlepšeniu vitálnej kapacity a FEV1. Došlo takisto k zníženiu hladín CRP a chladovej aglutinačnej reakcie. Eradikácia patogénov tejto chronickej pľúcnej infekcie bola temer 40 %, podarilo sa úplne eradikovať i 4 z 22 kmeňov *P. aeruginosa*. Podávanie azitromycínu 2 x týždenne bolo rovnako účinné ako dlhodobé používanie erytromycínu a klaritromycínu (3).

## Adhérenca baktérií na sliznice

Dnes sú imuno-aditívne vlastnosti veľmi dobre preštudované u nových makrolidových antibiotík klaritromycínu, a predovšetkým u azitromycínu. Azitromycín **znižuje adhérenciu baktérií na sliznice a cudzorodé materiály**. Týmto mechanizmus účinkuje i na baktérie, na ktoré nie je in vitro účinný, napríklad na *P. aeruginosa*. Táto baktéria mala pri dlhodobom podávaní zníženú adhérenciu na bukálnu sliznicu (4). V literatúre sú údaje o zníženej adhérencii pseudomonád v brochiálnej sliznici a v bronchiálnom hliene (5). Dokázala sa aj znížená adhérenca pseudomonád na cudzorodé materiály – polystyrén (6). Platí, že ak baktéria neadheruje k sliznici, nemôže vzniknúť klinicky manifestovaná infekcia. Zníženie adhérencie baktérií na sliznice a cudzorodé materiály v prítomnosti azitromycínu môžeme využiť **nielen pri liečbe infekcií, ale i pri ich**

**sekundárnej profylaxii**. Itoh et al. (2002) popisujú prípad 30-ročného pacienta s chronickou sinusitídou a bronchiektáziami, u ktorého došlo po liečbe azitromycínom a klenbuterolom ku čiastočnej úprave funkcií cílií (7).

## Vplyv na fagocytózu

Makrolidy a azalidy významne **ovplyvňujú fagocytózu**. Azitromycín veľmi výrazne zvyšuje indukovanú chemoluminiscenciu neutrofilov, zvyšuje glutatiónovú peroxidovú aktivitu lyzátu z neutrofilov (8). Azitromycín dosahuje extrémne vysoké koncentrácie v polymorfonukleároch, ktoré sú prediktormi jeho klinickej účinnosti (9). Azitromycín taktiež indukuje apoptózu, programovú smrť polymorfonukleárov (8).

Ďalším významným vplyvom azitromycínu je účinok na **fagocytózu**. Tento účinok sa prejavuje nielen u imunokompromitovaných pacientov s infekciami, ale i u tých pacientov, ktorí majú utlmenú fagocytózu v dôsledku imunosupresívnej liečby. Terapia cyklosporínom utlmuje fagocytózu, čo je spojené so znížením degradácie kolagénu a prerastaním sliznice. Experimentálna liečba azitromycínom zlepšila fagocytózu a zvýšila degradáciu kolagénu in vitro a in vivo (10). Účinok azitromycínu na prerastanie gingiválnej sliznice bol dokumentovaný v 23 prácach, pozitívny účinok na fagocytózu v 36 publikáciách.

## Vplyv na biofilm

Biofilm je vrstva ultrapevného organizovaného hlienu, v ktorom sa môžu pri akútnych,

ale najmä pri chronických infekciách nachádzať baktérie (11). Ak antibiotikum dostatočne neprenikne do biofilmu, nemôže uplatniť svoj účinok na baktérie. Preto sa v súčasnosti stále viac objavuje okrem hodnoty MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) aj hodnota **BIC, čo predstavuje koncentráciu antibiotika, ktorá inhibuje tvorbu biofilmu**. Pre cefalosporíny a penicilíny sa jej hodnota pohybuje v rozmedzí 128 – 512 mg/l, pre doxycyklín je 64 mg/l a pre azitromycín 2 mg/l. Ak sa inhibuje tvorba biofilmu, zlepšuje sa prienik antibiotika k baktériám, ktoré sú lepšie eliminované, čím sa znižuje riziko chronickej infekcie (12).

### Klinické použitie imunomodulačných účinkov

Klinické využitie imunomodulačných vlastností azitromycínu je veľmi široké a dotýka sa nielen liečby niektorých infekcií, ale aj ich prevencie. Typickým príkladom je **bronchiolitída po transplantácii pľúc**. Po transplantácii pľúc profylaktické i liečebné podávanie azitromycínu viedlo k zníženiu množstva exacerbácií bronchiolitídy, zvýšila sa FEV1 a zlepšila kvalita života (13). Podobné výsledky (zvýšenie FEV1 po transplantácii pľúc po dobu 9 mesiacov) prezentujú i iní autori (14). V pilotnej štúdií ASTHMA (*AntibioticS to Help Manage Asthma*) sa azitromycín podával 34 pacientom, z ktorých 53 % malo miernu a 44 % stredne závažnú astmu. Po aplikácii 4 800 mg azitromycínu došlo k výraznému ústupu symptómov (symptome score  $p = 0,04$ ), predovšetkým u pacientov s IgA protilátkami proti *Chlamydia pneumoniae* (15).

### Cystická fibróza a azitromycín

Novou indikáciou, potvrdenou štúdiami medicíny založenej na dôkazoch (*Evidence based medicine*), je podávanie azitromycínu pacientom s **cystickou fibrózou**. Experimentálne práce i klinické štúdie potvrdili imunomodulačný efekt, zníženú tvorbu biofilmu a upreguláciu sodíkového a chloridového kanála u týchto pacientov, pre ktorých adhérenca gramnegatívnych nefermentujúcich paličiek rodu *Pseudomonas* a *Burkholderia*, znamená vážne ohrozenie ich zdravotného stavu. Najčastejším patogénom u pacientov s cystickou fibrózou pľúc je *P. aeruginosa*.

Priaznivý účinok azitromycínu v liečbe chronickej pľúcnej infekcie u pacientov difúznou panbronchiolitídou a cystickou fibrózou možno vysvetliť niekoľkými mechanizmami:

1. **Priaznivou moduláciou inflamatórnych mechanizmov** – najmä znížením hladín neutrofilov a interleukínu – 8 v bronchiálnom sekréte, znížením hladín tumor necrosis faktoru  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) a znížením tvorby superoxidu v pľúcach.

2. **Inhibíciou biofilmu a inhibíciou rastu baktérií v biofilme** – čo vedie k inhibícii adhérencie *P. aeruginosa* k bronchiálnej stene, zníženiu syntézy bičkov a následne k zníženiu motility.
3. **Upreguláciou chloridového transportu u pacientov s cystickou fibrózou** (16).

### Modulácia mechanizmov zápalu

Makrolidy majú antiinflamatórny efekt – inhibujú zápal indukovaný lipopolysacharidmi, znižujú IgG protilátkami ovplyvňovanú produkciu interleukínu -1beta a TNF  $\alpha$ , inhibujú influx eozinofilov do miesta infekcie. V kontraste s tým makrolidy potencujú priaznivý efekt nitrídroxidu na stenu cievy endotel a fibroblasty. Dlhodobé podávanie makrolidov u pacientov s chronickou rinosinúritídou spôsobuje zníženie hladiny interleukínu – 8 v laváži zo sínusov. Dlhodobé podávanie makrolidov viedlo k veľmi výraznému zníženiu hladiny interleukínu – 8 z 231,2 pg/ml na 44,0 pg/ml. Nižšia hladina interleukínu – 8, viedla k priaznivému vplyvu na epitel dýchacích ciest a k redukcii nazálnych polypov u týchto pacientov (17). Pomocou chemoluminiscenčnej metódy bolo zistené, že množstvo polymorfonukleárov, ktoré reagujú s mukoidnými a nemukoidnými formami *P. aeruginosa* je výrazne nižšie ako množstvo polymorfonukleárov, ktoré reagujú s planktonickými baktériami. Ak boli polymorfonukleáry pred podaním do biofilmu inkubované azitromycínom, erytromycínom, roxitromycínom a klaritromycínom, výrazne sa zvýšila ich interakcia s vyššie uvedenými kmeňmi *P. aeruginosa*, pričom efekt bol závislý na koncentrácii makrolidu v mieste biofilmu. Najvýraznejší efekt bol prítomný u azitromycínu. Azitromycín počas akumulácie v polymorfonukleároch inhibuje odbúravanie katepsínu B a lysozómvej cysteinovej endopeptidázy, čím zvyšuje ich hladinu a tým aj antibakteriálne a imunomodulačné účinky polymorfonukleárov. V prítomnosti patogénnych baktérií (*Klebsiella pneumoniae*) znižujú makrolidy erytromycín a azitromycín apoptózu polymorfonukleárov, naopak zvyšujú ju, ak bunky nie sú v kontakte s patogénnou baktériou (18).

### Vplyv makrolidov na biofilm

*P. aeruginosa* spočiatku rastie v biofilme v drobných mikrokolóniách (11). U jedincov s normálnou imunitou sú opsonizujúce protilátky schopné eliminovať *P. aeruginosa* rastúci v takýchto mikrokolóniách. K tomu však nedochádza u pacientov s cystickou fibrózou, ktorí majú chronickú pľúcnu infekciu. Azitromycín počas experimentu v koncentrácii v biofilme 0,5 mg/ml (čo je asi 1/128 MIC) vykazoval inhibíciu rastu PAO – 1 kmeňa *P. aeruginosa*. Baktericídna aktivita azitromycínu však bola

pozorovaná, iba keď boli bunky inkubované azitromycínom po dobu aspoň 48 hodín vo vyššie uvedenej koncentrácii. Podobný efekt bol sledovaný u 13 zo 14 testovaných kmeňov. Baktérie *P. aeruginosa* akumulovali azitromycín intracelulárne, pričom najsilnejší efekt bol medzi 12 až 36 hodinou inkubácie. Aktivita azitromycínu proti *P. aeruginosa* je teda časovodependentná. Navyše makrolidy a najmä azitromycín potencujú efekt alfa dornázy, ktorá sa používa k redukcii viskozity spúta, najmä u pacientov s cystickou fibrózou (19).

Experimentálne práce potvrdzujú in vitro priaznivý účinok makrolidov na produkciu alebo sekréciu faktorov virulencie *P. aeruginosa*. Subinhibičné koncentrácie azitromycínu veľmi výrazne znižujú syntézu elastázy, proteázy, lecitinázy a DNAzy *P. aeruginosa*. Erytromycín a klaritromycín neboli tak účinné – vykazovali nižšiu aktivitu v inhibícii syntézy hemolýzínov a lipázy. Azitromycín v subinhibičných koncentráciách najvýraznejšie znižoval expresiu flagelínu (faktor virulencie) u kmeňov *P. aeruginosa* a *Proteus mirabilis*. U erytromycínu a klaritromycínu bol tento efekt tiež prítomný, ale bol menej výrazný ako u azitromycínu.

### Upregulácia chloridového transportu CFTR

Predpokladá sa súvislosť medzi transmembránovým transportom makrolidov, P-glykoproteínom a CFTR. Azitromycín priaznivo ovplyvňuje tzv. *Multidrug Resistance associated Protein* (MRP), ktorého nadlimitná expresia pomáha upraviť transmembránový transport iónov (20, 21).

Prvé skúsenosti z erytromycínom v liečbe pacientov s cystickou fibrózou boli popísané v roku 1997 (22) a prvé skúsenosti s azitromycínom v roku 1998 (23). V súčasnosti sú publikované údaje z 12 štúdií, v ktorých boli v liečbe pacientov s cystickou fibrózou použité makrolidy, azitromycín bol používaný v 9 štúdiách, z nich boli štyri porovnávacie randomizované a placebo kontrolované, dve štúdie boli multicentrické. V žiadnej štúdií nebol počet pacientov užívajúcich makrolidy vyšší ako 100, dĺžka trvania štúdií bola od 3 mesiacov do 33 mesiacov. V štúdiách boli sledované nielen deti a adolescentní pacienti, ale i dospelí pacienti. **Pacienti, ktorí užívali azitromycín mali nižšiu spotrebu antibiotík, ktoré boli nutné na liečbu pseudomonádových a burkholderových infekcií**, lepšie parametre FEV1 a v niektorých štúdiách i zníženie nutnosti hospitalizácií a lepšie parametre inflamácie. Vo väčšine štúdií nemali pacienti, ktorí užívali azitromycín vyšší výskyt vedľajších príhod. Posolstvo prezidenta Cystic fibrosis foundation hodnotí tieto štúdie ako jeden z najvýznamnejších a najnádejnej-

ších počínov v liečbe cystickej fibrózy. Výsledky ukazujú, že **liečba azitromycínom zlepšuje pľúcne funkcie, zvyšuje hmotnosť pacientov a redukuje potrebu hospitalizácie o polovicu.** Nakoľko je liek prítomný na trhu, je okamžite

dostupný pre pacientov. Aj keď výsledky randomizovaných štúdií s použitím makrolidov sú veľmi nádejné, je potrebné vykonať ďalšie, lepšie organizované štúdie, ktorých cieľom bude nielen porovnať vplyv liečby makrolidmi na respi-

račné funkcie, ale i na ďalšie aspekty liečby (ako napríklad dlhodobé prežívanie a pod.), nakoľko vývoj terapeutických vakcín k prevencii infekcií spôsobených *P. aeruginosa* v najbližších rokoch nemožno očakávať.

#### Literatúra

1. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. (jap.) Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 25, 1987, 6, s. 632–642.
2. Fujii T, Kadota J, Kawakami K, et al. Long term effect of erythromycin therapy in patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. Thorax, 50, 1995, 12, s. 1246–1252.
3. Kobayashi T, Tateda K, Matsumoto T, et al. Macrolide-Treated *Pseudomonas aeruginosa* Induce Paradoxical Host Responses Such as Increase of Cytokine Productions in Lungs and High Lethality in Mice. Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 1999, 53, abstrakt 785.
4. Baumann U, Fischer JJ, Gudowius P, et al. Buccal adherence of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis under long-term therapy with azithromycin. Infection, 29, 2001, 1, s. 7–11.
5. Carfartan G, Gerard P, Turck D, et al. Effect of subinhibitory concentrations of azithromycin on adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to bronchial mucins collected from cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother, 53, 2004, 4, s. 686–688.
6. Vranes J. Effect of subminimal inhibitory concentrations of azithromycin on adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to polystyrene. J Chemother, 12, 2000, 4, s. 280–285.
7. Itoh M, Kishi K, Nakamura D, et al. A case of immotile-dyskinetic cilia syndrome responding to clenbuterol hydrochloride and azithromycin. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 40, 2002, 7, s. 617–621.
8. Culic O, Erakovic V, Cepelak I, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. Eur J Pharmacol, 450, 2002, 3, s. 277–289.
9. Amsden GW, Gray CL. Serum and WBC pharmacokinetics of 1 500 mg of azithromycin when given either as a single dose or over a 3 day period in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother, 47, 2001, 1, s. 61–66.
10. Paik JW, Kim CS, Cho KS, et al. Inhibition of cyclosporin A-induced gingival overgrowth by azithromycin through phagocytosis: an in vivo and in vitro study. J Periodontol, 75, 2004, 3, s. 380–387.
11. Donlan RM. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. Emerg Infect Dis. 9, 2002, 8, s. 881–890.
12. Moskowitz SM, Foster JM, Emerson J, et al. Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol, 42, 2004, 5, s. 1915–1922.
13. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. Am J Respir Crit Care Med, 168, 2003, 1, s. 121–125.
14. Verleden GM, DuPont JL. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Transplantation, 77, 2004, 9, s. 1465–1467.
15. Hahn DL. Chlamydia pneumoniae specific IgA antibodies predict worsening asthma symptoms in adults. Proceedings in Chlamydia research, 2004, 191–192.
16. Schöni MH. Macrolide antibiotic therapy in patients with cystic fibrosis. Swiss Med Weekly, 133, 2003, s. 297–301.
17. Yamada T, Fujieda S, Mori S, et al. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. Am J Rhinol, 14, 2000, 3, s. 143–148.
18. Healy DP, Silverman P, Neely AN, et al. Effects of Antibiotics on Human Polymorphonuclear Neutrophil (PMN) Apoptosis. Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 1999, 38, abstrakt 1759.
19. Ripoll L, Reinert P, Pepin LF, et al. Interaction of macrolides with alpha dornase during DNA hydrolysis. J Antimicrob Chemother, 37, 1996, 5, s. 987–991.
20. Equi AC, Davies JC, Painter H. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. Respir Med, 2005, e pub.
21. Pradal U, Delmarco A, Morgani M. Long-term azithromycin in cystic fibrosis: another possible mechanism of action? J Chemother, 17, 2005, 4, s. 393–400.
22. Everard ML, Sly P, Brennan S, et al. Macrolide antibiotics in diffuse panbronchiolitis and in cystic fibrosis. Eur Respir J, 10, 1997, 2, s. 2926.
23. Jaffe A, Francis J, Rosenthal M, et al. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. Lancet, 351, 1998, 5, s. 420.

## Chřipka (2. vydání)

Jiří Beran, Jiří Havlík

### Klinický obraz, prevence a léčba

Publikace vychází ve druhém rozšířeném vydání a zabývá se nejčastějším infekčním onemocněním, které každoročně postihne 10 % světové populace a v době pandemie 40 až 50 %. Na rozdíl od běžných virových infekcí horních cest dýchacích, které probíhají vesměs mírně, je chřipka závažné onemocnění, které je každoročně příčinou úmrtí tisíců lidí na celém světě. Lékaři by se proto měli snažit o efektivní prevenci a v současnosti i o eventuální kauzální terapii chřipky na základě důkladných znalostí o této infekci, jejích původcích i procesu šíření viru v populaci, k čemuž by jim měla pomoci i tato kniha.

Maxdorf, 2005, ISBN: 80-7345-073-9, s. 184.

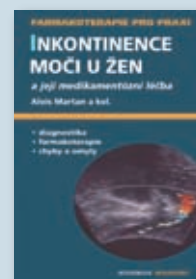


## Inkontinence moči u žen a její medikamentózní léčba

Alois Martan, Jaromír Mašata, Kamil Švábík

Monografie se zabývá léčbou jak stresového, tak urgentního typu inkontinence moči u žen. V úvodu je inkontinence moči rozdělena na jednotlivé typy, v další části jsou stručně zmíněny příčiny vzniku a rozvoje těchto obtíží. Dále pak je podrobně a přehledně zpracována medikamentózní léčba těchto typů inkontinence moči. V závěru je přehled nejčastěji užívaných a doporučených preparátů a upozornění na časté a typické chyby v diagnostice i terapii.

Maxdorf, 2005, ISBN: 80-7345-076-3, s. 79.



Objednávejte na [www.maxdorf.cz](http://www.maxdorf.cz)