

Протизапальні та імуномодулювальні властивості азитроміцину – ключ до нових горизонтів застосування в клінічній практиці

Д.В. Мальцев

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

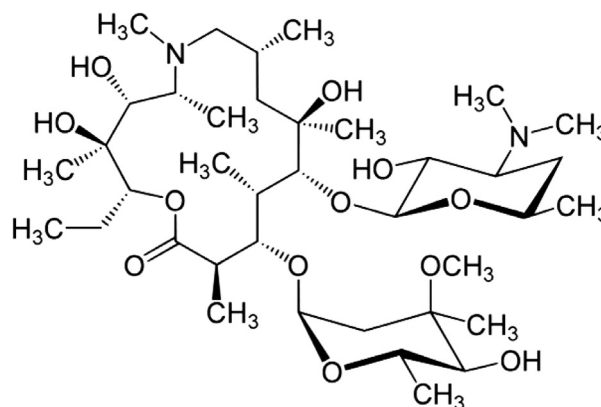
Стаття присвячена аналізу результатів досліджень з вивчення протизапальних та імуномодулювальних ефектів азитроміцину. Результати нещодавніх випробувань свідчать про здатність препарату пригнічувати синтез цитокінів з прозапальною активністю та активність ферменту циклооксигенази-1, задіяного в регуляції запалення. Крім того, виявлена здатність азитроміцину впливати на імунну систему, модулюючи активність природних кілерів і фагоцитів, чинячи інтерферогенний вплив і захищаючи лімфоцити від впливу бактеріальних суперантигенів. У зв'язку з виявленими ефектами наразі проводять низку досліджень з вивчення ефективності препарату при деяких імунозапальних захворюваннях, таких, як бронхіальна астма і хронічна обструктивна хвороба легень. Крім того, попередні дослідження свідчать про доцільність призначення азитроміцину при грипі разом з прямими противірусними препаратами.

Ключові слова: азитроміцин, протизапальний ефект, імуномодуляція.

Азитроміцин – антибактеріальний препарат, широко застосовуваний у сучасній клінічній практиці. За хімічною структурою належить до азалідів – групи, яка близька за природою до макролідних антибіотиків (мал. 1). Азитроміцин отримано за допомогою модифікації 14-членних макролідів шляхом включення азоту в лактонне кільце між 9 і 10 атомами вуглецю. Ця структурна перебудова зумовлює значне підвищення стійкості молекули до кислого середовища, що забезпечує добре проникнення препарату до вогнища запалення і збереження активності у фаголісомах макрофагів.

Велику популярність цей лікарський засіб здобув завдяки широкому спектру протибактеріальної дії, зручності вживання і сприятливому профілю безпечності. Справді, азитроміцин чинить виражену бактеріостатичну, а в високих дозах – бактерицидну дію до мікроорганізмів різних груп: грампозитивних коків і грамнегативних паличок, анаеробів, атипових збудників, таких, як мікоплазми і хламідії, мікобактерії і спірохети (панель).

Клінічний ефект досягають завдяки пригніченню синтезу білка в бактеріальних клітинах. Особливістю азитроміцину є пролонгований вплив, тому короткочасний курс терапії відповідає за ефективністю порівняно тривалому вживанню



Мал. 1. Структура хімічної формули азитроміцину

антибіотика короткої дії. Це спрощує лікування і покращує комплаєнс. Так, Henry D.C. та співавтори у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому випробуванні за участю 936 пацієнтів встановили, що трьохдогова терапія азитроміцином в дозі 500 мг 1 раз на добу еквівалентна за ефективністю і краща за переносимістю, ніж десятидоговий курс амоксициліну з клавулановою кислотою в дозі 500/125 мг тричі на добу при гострому бактеріальному синуситі [4]. Наразі азитроміцин рекомендований для рутинної емпіричної антибактеріальної терапії гострого бактеріального тонзиллофарингіту, синуситу, середнього отиту у разі непереносимості або неефективності бета-лактамних антибіотиків.

Останнім часом увагу дослідників привертають альтернативні властивості азитроміцину, безпосередньо не пов'язані з прямою антибактеріальною активністю препарату. Отримані нещодавно дані щодо додаткових модальностей азитроміцину поглиблюють сучасні уявлення щодо шляхів досягнення антибактеріального ефекту при його вживанні, а також відкривають перспективи успішного застосування цього препарату за новими клінічними показаннями. Йдеться, передовсім, про протизапальні та імуномодулювальні ефекти. Запорукою їхньої реалізації є не тільки особливості хімічної формули препарату, однак і здатність діючої речовини проникати глибоко

Панель

Спектр антибактеріальної активності азитроміцину

• Грампозитивні мікроби (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , стрептококи груп C, F, G, <i>Streptococcus viridans</i>)
• Грамнегативні мікроби (<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i>)
• Анаероби (<i>Bacteroides bivius</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Clostridium perfringens</i>)
• Атипові збудники (<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>)
• Мікобактерії (<i>Mycobacterium avian</i>)
Спірохети (<i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>)

Накопичення азитроміцину у нейтрофільних гранулоцитах, альвеолярних макрофагах і фібробластах людини у порівнянні з макролідними антибіотиками

Препарат	Співвідношення концентрацій клітина/позаклітинний простір		
	Нейтрофільні гранулоцити	Альвеолярні макрофаги	Фібробласти
Азитроміцин	40->200	200->500	>1000
Еритроміцин	2-14	15-40	35
Рокситроміцин	14-22	≈60	
Кларитроміцин	≈12		
Диритроміцин	83		
Джосаміцин	≈13		

в тканини і клітини людського організму, в тому числі – задіяні у реалізації запальної реакції та імунної відповіді до мікроорганізму. Добре відомо, що азитроміцин краще за бета-лактаміні антибіотики долає перепони, що створюють біоплівки. Раніше цією властивістю пояснювали виражений і стійкий антибактеріальний ефект препарату, а наразі саме з нею пов'язують тісну взаємодію азитроміцину з імунною системою організму людини під час лікування. Відомо, що азитроміцин накопичується в альвеолярних макрофагах в 13 разів більшої кількості, ніж еритроміцин, а в нейтрофільних гранулоцитах ця відмінність досягає 20 разів. Така тенденція зберігається і при порівнянні з іншими макролідами (таблиця).

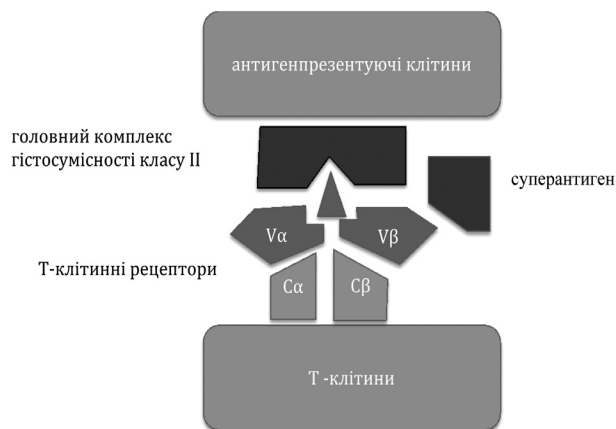
До певної міри сприятливим є протизапальний ефект азитроміцину, який реалізується завдяки прямому впливові препарату на фагоцитивні клітини, а не тільки внаслідок пригнічення мікроорганізмів, які є причиною активації запальної реакції під час інфекційного процесу. На сьогодні встановлено, що протизапальний вплив азитроміцину є багатокомпонентним. Як зазначають Zarogoulidis P. та співавтори, азитроміцин зменшує інтенсивність так званого цитокінового шторму, що має місце при важких бактеріальних інфекціях і лежить в основі індукції таких ускладнень, як шок, гемодинамічні порушення, поліорганна недостатність і синдром дисемінованого зсідання крові [11]. Ikegaya S. та співавтори продемонстрували, що препарат зменшує продукцію фактора некрозу пухлини альфа моноцитами у відповідь на ліпополісахариди бактерій, що приводить до послаблення запальної відповіді при бактеріальній інфекції [7]. Ліпополісахариди клітинних стінок бактерій є ендотоксинами, що виступають у ролі потужних індукторів запалення в організмі людини, а фактор некрозу пухлини альфа відомий як мастер-цитокін, який опосередковує послідовне вивільнення інших імунних посередників з прозапальними властивостями. Натомість Согу Т.Д. та співавтори встановили, що азитроміцин особливим чином змінює експресію генів макрофагів у пацієнтів з муковісцидозом, для яких характерний стан хронічного запалення у бронхах [2]. При цьому відбувається реципрокна активація протизапальних і пригнічення прозапальних генів фагоцитів. Такі макрофаги називаються альтернативно активованими. Ці клітини задіяні у реалізації трофічних і репараційних процесів в організмі на відміну від класично активованих макрофагів з вираженим прозапальним потенціалом. Ван'янас М. та співавтори встановили, що азитроміцин пригнічує фермент циклооксигеназу 2-го типу, що опосередковує синтез простагландинів, задіяних в індукції запальної реакції [1]. За цією властивістю азитроміцин близький до нестероїдних протизапальних препаратів, основний механізм терапевтичної дії яких зумовлений селективним або неселективним інгібуванням впливом на циклооксигеназу 2-го типу. Протизапальні властивості азитроміцину можуть виявитися корисними під час лікування гострих респіраторних інфекцій завдяки профілактиці ускладнень, пов'язаних з гіперреактивною запальною відповіддю, а також – зменшенню потреби у застосуванні нестероїдних про-

тизапальних препаратів, що зумовлює раціоналізацію фармакотерапії і попередження побічних ефектів застосовуваних ліків. Наразі уточнюють вираженість протизапального ефекту азитроміцину в антибактеріальних дозах і його релевантність в різних клінічних ситуаціях.

Імуномодулювальні ефекти азитроміцину також реалізуються за посередництвом кількох механізмів. Основою цих впливів є здатність препарату накопичуватися у фагоцитах і лімфоцитах, впливаючи на функціональну активність цих клітин. Так, Lin S.J. та співавтори встановили, що азитроміцин модулює активність природних кілерів – зменшує продукцію інтерферону гамма та фактора некрозу пухлини альфа, зберігаючи цитотоксичні властивості активованих клітин [9]. Це важливо у захисті від мікоплазменної інфекції, провідної причини гострого бронхіту, оскільки мікоплазми зазвичай використовують стратегію ухилення від цитотоксичної відповіді з боку природних кілерів, що є запорукою хронізації інфекції. Виявлення цього імуномодулювального ефекту дозволило подивитися під іншим кутом на факт високої ефективності азитроміцину при інфекціях, спричинених атипovими збудниками.

Натомість Hiwatashi Y. та співавтори продемонстрували, що азитроміцин зменшує проліферацію, активацію і продукцію цитокінів лімфоцитами, стимульованими бактеріальними суперантигенами [5]. Як відомо, суперантигени неспецифічно взаємодіють з антигенрозпізнавальними рецепторами лімфоцитів, зумовлюючи поліклональну активацію лімфоцитів і розсіюючи імунну відповідь (мал. 2). Активність суперантигенів – ефективний спосіб уникнення прицільної імунної відповіді з боку мікроорганізмів, а також чинник ризику автоімунних ускладнень у зв'язку з активацією автореактивних клонів лімфоцитів.

Зазначений ефект азитроміцину важливий при стрептококовій інфекції, що зазвичай використовує суперантигени для



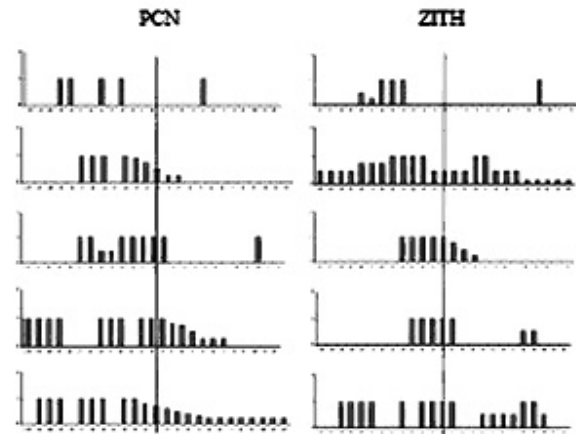
Мал. 2. Механізм неспецифічної активації Т-хелпера за допомогою суперантигену

тривалого збереження в організмі людини. Препарат показаний також при аутоімунних ускладненнях, асоційованих з персистенцією стрептококів, у тому числі – ревматичній лихоманці та ревмокардиті. Необхідно звернути увагу на порівняно нещодавно відкритий аутоімунний неврологічний розлад, що отримав назву PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections). У таких пацієнтів відзначають напади тиків, міоклоній та деяких інших екстрапірамідних проявів, що зазвичай поєднуються з obsесивно-компульсивним синдромом. Snider L.A. та співавтори у 2005 році здійснили подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване випробування довготривалої профілактичної терапії пеніциліном VK у дозі 250 мг двічі на добу і азитроміцином у дозі 250 мг двічі на добу 1 раз на тиждень протягом 1 року при PANDAS [10]. Переконливо продемонстроване зниження частоти загострень стрептококові інфекції на 96% і асоційоване з цим зменшення кількості рецидивів нейропсихіатричних і екстрапірамідних симптомів на 61% у пацієнтів, що вживали як пеніцилін, так і азитроміцин, у порівнянні з групою плацебо (мал. 3).

Досить несподівано було відкрито протівірусні ефекти азитроміцину. Gielen V. зі спів. показали, що азитроміцин стимулює експресію генів інтерферонів альфа, бета та ламбда, а також споріднених генів під час респіраторної вірусної інфекції, чинячи опосередковану протівірусну дію [3]. Як відомо, доїмунні інтерферони I типу забезпечують віростатичний ефект завдяки пригніченню реплікації, транскрипції і трансляції вірусного геному у вторинно інфікованих клітинах, що призводить до затухаючого поширення вірусного агента вздовж тканини. Хоча протівірусний інтерферогенний ефект азитроміцину обмежений, така властивість може виявитися корисною під час лікування бактеріальних ускладнень гострих респіраторних вірусних інфекцій з огляду на можливу персистенцію вірусного агента. Крім того, відомі протибактеріальні ефекти інтерферонів.

Hodge S. та співавтори виявили здатність азитроміцину здійснювати модулюючий вплив на фагоцитарну ланку імунітету і посилювати експресію рецепторів до манози на поверхні макрофагів у пацієнтів з хронічною обструктивною хворобою легень [6]. Манозозв'язувальні рецептори є важливими у первинному розпізнаванні бактеріальної клітини фагоцитами, оскільки бактерії зазвичай містять чимало поверхневих залишків манози, тоді як білки людини зазнають глікозилування. Установлено також, що препарат вибірково накопичується у лізомах фагоцитів, звідки потрапляє до фаголісому, де бере участь у деструкції захоплених бактеріальних клітин. Як відомо, макрофаги містять природні антибіотики, такі, як лізоцим, лактоферин і дефензини, що чинять як бактерицидний, так і бактериостатичний ефекти. Азитроміцин, поповнюючи пул антибіотиків фагоциту, сприяє потенціюванню мікробіоцидних властивостей клітини, зменшуючи кількість випадків незавершеного фагоцитозу. Як відомо, фагоцитоз є наріжним каменем протибактеріального імунітету людини, тож модулювальну активність азитроміцину на цю ланку імунітету важко переоцінити.

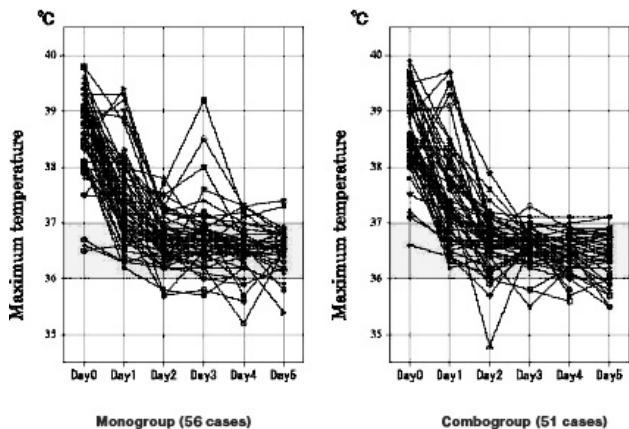
З огляду на виявлені альтернативні ефекти азитроміцину, нещодавно Kakeya H. та співавтори завершили мультицентрове відкрите рандомізоване порівняльне випробування різних стратегій терапії при грипі, спричиненому вірусом типу A [8]. Перша група пацієнтів отримала осельтамівіру фосфат у режимі монотерапії, а друга – комбіноване лікування із застосуванням зазначеного протівірусного препарату і азитроміцину в дозі 500 мг на добу протягом 3 днів після з першого дня хвороби. Установлено вірогідне скорочення терміну гіпертермії у групі комбінованої терапії (мал. 4), яке виявилось вже на 3-ю добу лікування ($p=0,048$), а було найвираженішим на 4-й день терапії ($p=0,037$). Подібну динаміку відзначали щодо інших симптомів грипу. Автори засвідчили очевидну користь від додавання азитроміцину до прямого протівірусного препарату



Мал. 3. Редукція епізодів стрептококової інфекції і загострень PANDAS після призначення профілактичної терапії пеніциліном (PCN) і азитроміцином (ZITH) (за Snider L.A. та співавт., 2005)

при грипі і вказали на необхідність подальших досліджень в окресленому напрямку.

Таким чином, наразі активно проводять дослідження з вивчення протизапальних та імуномодулювальних властивостей азитроміцину. Якщо експериментальні випробування розширюють перелік відомих механізмів альтернативних модальностей препарату, то клінічні дослідження здійснюють перевірку значущості виявлених протизапальних та імуномодулювальних властивостей препарату при лікуванні хвороб людини. Йдеться про бронхіальну астму, хронічну обструктивну хворобу легень, криптогенну організувальну пневмонію, муковісцидоз. Попередні результати обнадійливі, і у разі остаточного підтвердження ефективності застосування азитроміцину за додатковими показаннями відкриються багатобічні перспективи успішного лікування важких імунозапальних захворювань, принаймні, з частковою відмовою від потенційно шкідливих імуносупресивних ліків. Крім того, видається ймовірною у недалекому майбутньому зміна усталених підходів до лікування грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій за рахунок додавання до прямого протівірусного препарату азитроміцину або іншого антибіотика з протизапальними та імуномодулювальними властивостями. Тож, можливо, ми стоїмо на порозі певного перегляду стратегії антибіотикотерапії.



Мал. 4. Динаміка рівня температури тіла у пацієнтів з грипом, що вживали моно- (monogroup) і комбіновану (combogroup) терапію із застосуванням азитроміцину (за Kakeya H. та співавт., 2014)

Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства азитромицина – ключ к новым горизонтам применения в клинической практике
Д.В. Мальцев

Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin – key to new horizons clinical applications
D.V. Maltsev

Статья посвящена анализу результатов исследований по изучению противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов азитромицина. Результаты недавних испытаний свидетельствуют о способности препарата подавлять синтез цитокинов с провоспалительной активностью и активность фермента циклооксигеназы-1, задействованного в регуляции воспаления. Кроме того, выявлена способность азитромицина влиять на иммунную систему, модулируя активность естественных киллеров и фагоцитов, оказывая интерферогенное влияние и защищая лимфоциты от воздействия бактериальных суперантигенов. В связи с выявленными эффектами сейчас проводят ряд исследований по изучению эффективности препарата при некоторых аутоиммунных заболеваниях, таких, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Кроме того, предыдущие исследования свидетельствуют о целесообразности назначения азитромицина при гриппе вместе с прямыми противовирусными препаратами.
Ключевые слова: азитромицин, противовоспалительный эффект, иммуномодуляция.

This article analyzes the results of studies on the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of azithromycin. The results of recent tests indicate the ability of the drug to inhibit the synthesis of pro-inflammatory cytokine activity and the activity of the enzyme cyclooxygenase-1, involved in the regulation of inflammation. In addition, the ability to identify azithromycin affect the immune system by modulating the activity of natural killer cells and phagocytes, exerting influence interferonogeny and protecting cells against bacterial superantigens. In connection with the identified effects are now conducting a series of studies on the effectiveness of the drug in some autoimmune diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In addition, previous studies indicate the advisability of administering azithromycin with the flu, along with direct antivirals.

Key words: azithromycin, antiinflammatory effect immunomodulation.

Сведения об авторе

Мальцев Дмитрий Валериевич – Институт иммунологии и аллергологии, 01001, г. Киев, ул. Туровская, 26.
 E-mail: dmaltsev@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Banjanac M., Muniж Kos V. Anti-inflammatory mechanism of action of azithromycin in LPS-stimulated J774A.1 cells // *Pharmacol Res.* – 2012. – Vol. 66 (4). – P. 357–362.
2. Cory T.J., Birket S.E., Murphy B.S. Impact of azithromycin treatment on macrophage gene expression in subjects with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* – 2014. – Vol. 13 (2). – P. 164–171.
3. Gielen V., Johnston S.L., Edwards M.R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36 (3). – P. 646–654.
4. Henry D.C., Riffer E., Sokol W.N. et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47 (9). – P. 2770–2774.
5. Hiwatashi Y., Maeda M., Fukushima H. Azithromycin suppresses proliferation, interleukin production and mitogen-activated protein kinases in human peripheral-blood mononuclear cells stimulated with bacterial superantigen // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 63 (10). – P. 1320–1326.
6. Hodge S., Hodge G., Jersmann H. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178 (2). – P. 139–148.
7. Ikegaya S., Inai K., Iwasaki H. et al. Azithromycin reduces tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by modification of stress response and p38 MAPK pathway // *J. Chemother.* – 2009. – Vol. 21 (4). – P. 396–402.
8. Kakeya H., Seki M., Izumikawa K. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (3). – e91293.
9. Lin S.J., Yan D.C., Lee W.I. Effect of azithromycin on natural killer cell function // *Int. Immunopharmacol.* – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 8–14.
10. Snider L.A., Lougee L., Slattery M. et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57 (7). – P. 788–792.
11. 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. – Vol. 68 (5). – P. 479–503.

Статья поступила в редакцию 18.02.2015