

Досвід застосування азитроміцину для лікування імунозапальних хвороб дихальної системи

Д.В. Мальцев

Інститут експериментальної і клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Виявлення протизапальних та імуномодулювальних властивостей азитроміцину відкрило багатообіцяючі перспективи нового ефективного, безпечного і дешевого способу лікування важких імунозапальних хвороб людини, включаючи ураження дихальної системи.

Мета дослідження. Аналіз застосування азитроміцину за додатковими показаннями як імуномодулювального та протизапального агента при важких імунозапальних хворобах дихальної системи, що проявляють принаймні часткову резистентність до стандартної терапії стероїдами.

Матеріали та методи. Групу дослідження склав 31 дорослий пацієнт з важкими імунозапальними хворобами дихальної системи (bronхіальна астма, хронічне неспецифічне захворювання легень, хронічна обструктивна хвороба легень), які як додаток до стандартної терапії стероїдами вживали азитроміцин по 500 мг на день протягом 3 днів поспіль з 4-денними перервами курсом 1 міс. До контрольної групи увійшли 14 пацієнтів, яким проводили лише стандартну терапію стероїдами.

Результати. Ремісія досягнута в 35%, субкомпенсація клінічного статусу – в 54%, а резистентність – в 11% випадків серед осіб групи дослідження, тоді як субкомпенсація клінічного статусу відмічалася лише у 14% випадків, не відзначено змін у 57% випадків, а погіршення мало місце в 29% випадків серед пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$ і $Z < Z_{0,05}$). Подібною була динаміка спірографічних показників в групах спостереження.

Висновки. Додавання азитроміцину до стандартної терапії стероїдами при важких імунозапальних хворобах дихальної системи, що проявляють принаймні часткову резистентність до глюкокортикостероїдів, є ефективною лікувальною стратегією, яка забезпечує як покращення клінічних симптомів, так і спірографічних показників функції зовнішнього дихання.

Ключові слова: азитроміцин, бронхіальна астма, хронічне неспецифічне захворювання легень, хронічна обструктивна хвороба легень.

Виявлення протизапальних та імуномодулювальних властивостей азитроміцину відкрило багатообіцяючі перспективи нового, ефективного, безпечного і дешевого способу лікування важких імунозапальних хвороб людини, включаючи ураження дихальної системи. З'ясовано, що азитроміцин пригнічує інтенсивність запального процесу завдяки кільком механізмам, а саме – шляхом зменшення продукції фактора некрозу пухлини альфа моноцитами у відповідь на ліпополісахариди бактерій [6], зміни експресії генів макрофагів з реципрокною активацією протизапальних і пригніченням прозапальних генів цих клітин [2], а також супресії активності ферменту циклооксигенази-2, що опосередковує синтез простагландинів, задіяних в індукції запальної реакції [1]. Імуномодулювальний ефект азитроміцину також є багатокомпонентним і включає модуляцію активності природних кілерів зі

зменшенням продукції інтерферону гамма та фактора некрозу пухлини альфа, однак збереженням цитотоксичних властивостей цих клітин [7], а також пригнічення проліферації, активації і продукції цитокинів лімфоцитами, стимульованими бактеріальними суперантигенами [4], стимуляцію експресії генів інтерферонів альфа, бета та ламбда і споріднених генів під час вірусної інфекції [3] і модуляцію фагоцитарної ланки імунітету з підвищенням індексу завершеності фагоцитозу і посиленням експресії рецепторів до маннози на поверхні макрофагів [5]. Грунтуючись на доказах, отриманих в експериментальних роботах, дотепер було проведено низку клінічних випробувань ефективності і безпечності азитроміцину, включаючи рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, при різних формах важкої імунозапальної патології людини, а саме: при хронічній обструктивній хворобі легень, бронхіальній астмі, множинних бронхоектазах, муковісцидозі, персистивному обструктивному бронхіоліті, дифузному панбронхіоліті, криптогенній організуючій пневмонії, назальному поліпозі, хронічному персистивному риносинуситі, гострих коронарних подіях (нестабільній стенокардії, інфаркті міокарда) та стентуванні коронарних судин [8]. Отримані позитивні результати при наведених вище нозологіях дозволяють з оптимізмом дивитися на перспективу широкого застосування азитроміцину за додатковими показаннями з урахуванням альтернативних властивостей препарату. Як свідчить наша практика, у лікарів в Україні наразі немає досвіду використання азитроміцину як протизапального та імуномодулювального агента.

Мета роботи: аналіз застосування азитроміцину за додатковими показаннями як імуномодулювального та протизапального агента при важких імунозапальних хворобах дихальної системи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Був проведений ретроспективний аналіз застосування азитроміцину в Інституті імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з червня до вересня 2015 року при важких імунозапальних хворобах дихальної системи, які проявляли принаймні часткову резистентність до глюкокортикостероїдів, що є рекомендованим лікуванням першої лінії. Під спостереженням перебували 45 пацієнтів віком від 19 до 57 років, із них – 19 чоловіків, 26 жінок, у яких пульмонологами і алергологами раніше була верифікована імунозапальна патологія дихальної системи і призначена базисна терапія за допомогою інгаляційних або пероральних глюкокортикостероїдів згідно з діючими клінічними рекомендаціями. У всіх пацієнтів відзначалися ознаки часткової або повної резистентності до стероїдів зі збереженням клініко-інструментальних ознак хвороби, що було показанням до призначення додаткової протизапальної терапії. У зв'язку з цим їм було запропоновано до призначеної схеми стероїдів долучити азитроміцин per os в дозі 500–1000 мг/добу за



Мал. 1. Структура клінічної ефективності комбінованої терапії із додаванням азитроміцину у групі дослідження

таким режимом: вживати протягом 3 діб поспіль, а потім 4 доби перерва, і т.д. Курс лікування склав 1 міс. Застосовували препарат азитроміцину Затрин виробництва компанії Euro Lifecare.

Повний курс лікування пройшла 31 особа, які склали групу дослідження; 14 пацієнтів відмовилися від вживання азитроміцину, тому їх перевели у групу контролю. У 15 пацієнтів групи дослідження мала місце бронхіальна астма, у 10 – хронічне неспецифічне захворювання легень, у 6 – хронічна обструктивна хвороба легень. Склад контрольної групи був подібний: у 7 осіб діагностовано бронхіальну астму, у 4 – хронічне неспецифічне захворювання легень, а ще у 2 – хронічну обструктивну хворобу легень.

У подальшому здійснювали порівняльний аналіз клінічних та інструментальних даних групи дослідження, учасникам якої проводили комбіноване лікування (стероїди + азитроміцин), та контрольної групи, пацієнти якої далі вживали стероїди у призначеній раніше дозі. За рахунок такого порівняння намагалися з'ясувати досягнуті клінічні та інструментальні ефекти від призначення імуномодулювальної терапії азитроміцином.

До початку і після проведення терапії здійснювали клінічний огляд пацієнта в Інституті імунології та контрольне дослідження функції зовнішнього дихання за допомогою спірометрії в клінічному центрі, де спостерігався хворий. До початку терапії азитроміцином у всіх пацієнтів відзначали помірні або важкі порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним або змішаним типом.

Отримані дані оброблені статистично із застосуванням методу варіаційної статистики за t-критерієм Стьюдента та показником довірчої ймовірності p ; непараметричного критерію числа знаків Z за Ю.В. Урбахом. Вірогідною вважали різницю, коли $p < 0,05$ і $Z < Z_{0,05}$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 1 міс вживання азитроміцину в режимі додаткової терапії до застосовуваних глюкокортикостероїдів у групі дослідження, однак не в контрольній групі, відзначалося суттєве зменшення клінічних та інструментальних ознак хвороби. Компенсація клінічних проявів з усуненням кашлю і задишки, нападів бронхообструкцій досягнута в 11 пацієнтів (35% випадків). Субкомпенсація, під якою розуміли суттєве зменшення вираженості, однак збереження клінічних проявів хвороби, мала місце в 17 осіб,



Мал. 2. Структура клінічної ефективності стандартної терапії в контрольній групі

що склало 54% випадків. Завдяки цьому значно покращилася якість життя пацієнтів, їхня фізична працездатність. Тільки у 3 пацієнтів з важкими проявами хвороби не отримано позитивного ефекту від додаткового призначення азитроміцину (11% випадків) (мал. 1).

Покращення з боку спірометричних показників функції зовнішнього дихання відзначалося у 26 із 31 пацієнта групи дослідження (84% випадків), однак, на відміну від динаміки клінічних симптомів, в жодному разі не зареєстровано повного усунення розладів.

У контрольній групі спонтанне покращення клінічних симптомів на тлі незмінної схеми лікування стероїдами відбулося лише у 2 пацієнтів (14% випадків), тоді як позитивна клінічна динаміка мала місце щонайменше в 89% випадків у разі додавання азитроміцину ($p < 0,05$ і $Z < Z_{0,05}$). Покращення з боку спірометричних показників функції зовнішнього дихання зареєстровано лише в 1 випадку (7%), тоді як подібна динаміка відзначалася у групі дослідження щонайменше в 84% випадків ($p < 0,05$ і $Z < Z_{0,05}$). У 4 осіб контрольної групи відзначалося клінічне і спірометричне погіршення у зв'язку з прогресуванням хвороби (29% випадків), хоча таких випадків не було відзначено у разі додаткового вживання азитроміцину (мал. 2).

Ці дані дозволяють стверджувати, що додавання азитроміцину до базисної терапії глюкокортикостероїдами забезпечує позитивний клінічний ефект щонайменше у 6 разів, а інструментальний ефект – у 12 разів більшої кількості випадків, ніж продовження лікування стероїдами, у пацієнтів з імунозапальними хворобами дихальної системи, які проявляють принаймні часткову резистентність до глюкокортикостероїдів.

ВИСНОВКИ

Згідно з результатами цього невеликого ретроспективного контрольованого дослідження продемонстрована очевидна користь від додаткового застосування азитроміцину у пацієнтів з важкими імунозапальними хворобами дихальної системи, включаючи бронхіальну астму, хронічне неспецифічне захворювання легень і хронічну обструктивну хворобу легень, що проявляють принаймні часткову резистентність до стероїдів. Така користь полягає в усуненні або зменшенні клінічних проявів хвороби та покращенні показників функції зовнішнього дихання у переважній більшості випадків. Цей позитивний досвід терапії може і має бути відтворений в інших клінічних центрах України.

Опыт применения азитромицина для лечения иммуновоспалительных заболеваний дыхательной системы

Д.В. Мальцев

Выявление противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств азитромицина открыло многообещающие перспективы нового эффективного, безопасного и дешевого способа лечения тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, включая поражение дыхательной системы.

Цель исследования. Анализ применения азитромицина по дополнительным показаниям как иммуномодулирующего и противовоспалительного агента при тяжелых иммуновоспалительных заболеваниях дыхательной системы, которые проявляют по крайней мере частичную резистентность к стандартной терапии стероидами.

Материалы и методы. Группу исследования составил 31 взрослый пациент с тяжелыми иммуновоспалительными заболеваниями дыхательной системы (бронхиальная астма, хроническое неспецифическое заболевание легких, хроническая обструктивная болезнь легких), которые как приложение к стандартной терапии стероидами употребляли азитромицин по 500 мг в день в течение 3 дней подряд с 4-дневными перерывами курсом 1 мес. В контрольную группу вошли 14 пациентов, которым проводили лишь стандартную терапию стероидами.

Результаты. Ремиссия достигнута в 35%, субкомпенсация клинического статуса – в 54%, а резистентность – в 11% случаев среди лиц группы исследования, тогда как субкомпенсация клинического статуса отмечалась лишь в 14% случаев, не отмечено изменений в 57% случаев, а ухудшение имело место в 29% случаев среди пациентов контрольной группы ($p < 0,05$ и $Z < Z_{0,05}$). Подобной была динамика спирографических показателей в группах наблюдения.

Выводы. Добавление азитромицина к стандартной терапии стероидами при тяжелых иммуновоспалительных заболеваниях дыхательной системы, которые проявляют по крайней мере частичную резистентность к глюкокортикостероидам, является эффективной лечебной стратегией, которая обеспечивает как улучшение клинических симптомов, так и спирографических показателей функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: азитромицин, бронхиальная астма, хроническое неспецифическое заболевание легких, хроническая обструктивная болезнь легких.

Experience of application of azithromycin for the treatment of immune-inflammatory diseases of the respiratory system

D. V. Maltsev

Detection of anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin opened up promising prospects of a new, effective, safe and inexpensive method for the treatment of severe immune-inflammatory human diseases, including respiratory failure.

The aim of the research. Analysis of the application of azithromycin for further indications as the immunomodulatory and anti-inflammatory agent in severe immune-inflammatory diseases of the respiratory system, which exhibit at least partial resistance to standard therapy with steroids.

Materials and methods. Research Group consisted of 31 adult patients with severe immune inflammatory diseases of the respiratory system (bronchial asthma, chronic non-specific lung disease, chronic obstructive pulmonary disease) which as a supplement to standard therapy with steroids consumed 500 mg azithromycin daily for 3 consecutive days with 4 day interruptions course of 1 month. The control group consisted of 14 patients who had only standard therapy with steroids.

Results. Remission was achieved in 35%, sub indemnification clinical status in 54% and resistance in 11% of cases among the Research group, while sub indemnification clinical status was observed only in 14% of cases, the changes were not observed in 57% of cases and deterioration was observed in 29% of cases among patients of the control group ($p < 0,05$ and $Z < Z_{0,05}$). A similar was dynamic of spiropographical indicators in supervised groups.

Conclusions. The adding of azithromycin to standard therapy with steroids for severe immune inflammatory diseases of the respiratory system, which exhibit at least partial resistance to glucocorticoids, is an effective therapeutic strategy that provides both an improved clinical symptoms and spiropographic indicators of respiratory function.

Key words: azithromycin, bronchial asthma, chronic non-specific lung disease, chronic obstructive pulmonary disease.

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., Munic 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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Simpson J.L., Powell H., Baines K.J. et al. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (8). – e105609.

Статья поступила в редакцию 30.09.2015