

Adam J. Sybilski^{1,2}

Azytromycyna – antybiotyk i nie tylko

Azithromycin – an antibiotic and more

¹ II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

² Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: adam.sybilski@cskmswia.pl

Streszczenie

Azytromycyna, należąca do podklasy azalidów, jest pochodną erytromycyny, uzyskaną przez wstawienie do pierścienia laktonowego atomu azotu podstawionego grupą metylową. W ten sposób osiągnięto lepszą stabilność w niskim pH soku żołądkowego, lepszą biodostępność i wydłużony okres półtrwania w stosunku do erytromycyny. Mechanizm przeciwbakteryjnego działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białek komórki bakteryjnej poprzez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomu i uniemożliwieniu translacji bakteryjnego mRNA oraz biosyntezy białek. Oprócz działania bakterioobójczego azytromycyna wykazuje również właściwości immunomodulujące, przeciwzapalne i przeciwwirusowe. Z tego względu jest stosowana w zaostrzeniach astmy i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Jednak najważniejsze są jej skuteczność przeciwbakteryjna oraz wysokie bezpieczeństwo. W praktyce klinicznej można przedstawić kilka modelowych profili klinicznych pacjentów: dzieci z pozaszpitalnym zapaleniem płuc o etiologii *Mycoplasma pneumoniae*, z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych i zaostrzeniami przewlekłych zapaleń, z ostrym zapaleniem oskrzeli o prawdopodobnej etiologii bakteryjnej, z anginą i uczuleniem na antybiotyki β-laktamowe, z krztuścem. Skuteczność azytromycyny udowodniono też w pierwotnych zakażeniach skóry i tkanek miękkich oraz róży. Jednak, co uzasadniają ostatnie doniesienia, azytromycyna może mieć również nietypowe zastosowania, np. w biegunce podróźnych, chorobie kociego pazura (bartoneloza – rickettsjoza) czy mykobakteriozie (prątka niegruźlicze). Cechy dobrego antybiotyku to: odpowiednie spektrum działania, skuteczność, bezpieczeństwo, niski odsetek opornych bakterii, dobra biodostępność, łatwy do zapamiętania i zastosowania, praktyczny oraz prosty schemat dawkowania, a także optymalny koszt. Azytromycyna jest bliska spełnienia tych warunków.

Słowa kluczowe: azytromycyna, antybiotyk, działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne

Abstract

Azithromycin, which belongs to the azalide subclass, is a derivative of erythromycin, obtained by inserting a methyl substituted nitrogen atom into the lactone ring. In this way, better stability at the low pH of the gastric juice, improved bioavailability, and an extended half-life relative to erythromycin were achieved. The mechanism of azithromycin antibacterial activity is to inhibit bacterial cell protein synthesis by binding to the 50S ribosomal subunit and preventing bacterial mRNA translation and protein biosynthesis. In addition to bactericidal activity, azithromycin also has immunomodulatory, anti-inflammatory, and antiviral properties. For this reason, it is used in exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. However, its antibacterial efficacy and high safety are most important. In clinical practice, several model clinical profiles of patients can be presented: children with community-acquired *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, recurrent respiratory tract infections and exacerbations of chronic inflammations, acute bronchitis of likely bacterial aetiology, tonsillitis and allergy to β-lactam antibiotics, and pertussis. Efficacy has also been proven in primary skin and soft tissue infections as well as erysipelas. However, azithromycin may also have an unusual use, as confirmed by recent reports. These include travellers' diarrhoea, cat scratch disease (bartonellosis – rickettsiosis), and mycobacteriosis (nontuberculous mycobacteria). Appropriate spectrum of action, efficacy and safety, as well as a low percentage of resistant bacteria, good bioavailability, easy to remember, practical and simple dosage regimen and optimal cost are features of a good antibiotic. Azithromycin is close to meeting all these criteria.

Keywords: azithromycin, antibiotic, immunomodulatory, anti-inflammatory effect

WSTĘP

Antybiotyki to grupa leków często stosowanych w codziennej praktyce. Od czasu odkrycia penicyliny przez Aleksandra Fleminga nie wyobrażamy sobie medycyny – prawidłowego i skutecznego leczenia – bez leków przeciwbakteryjnych. Najistotniejszym elementem w leczeniu infekcji jest dobór odpowiedniego antybiotyku, którego zazwyczaj dokonujemy empirycznie. Wybór antybiotyku powinien być podyktowany znajomością najczęstszych czynników etiologicznych oraz aktualnych badań epidemiologicznych dotyczących wrażliwości bakterii na antybiotyki na danym terenie. Niewątpliwie należy wziąć pod uwagę naturalny przebieg infekcji u pacjenta, rodzaj objawów i narząd lub narządy zajęte chorobą, wiek pacjenta, choroby współistniejące.

W leczeniu infekcji ugruntowane miejsce zajmują makrolidy, a wśród nich azytromycyna (AZT), należąca do podklasy azalidów. Jest ona pochodną erytromycyny, uzyskana przez wstawienie do pierścienia laktonowego atomu azotu podstawionego grupą metylową. W ten sposób osiągnięto lepszą stabilność w niskim pH soku żołądkowego, lepszą biodostępność i wydłużony okres półtrwania w stosunku do erytromycyny.

MECHANIZMY DZIAŁANIA

Efekt bakteriostatyczny

Mechanizm przeciwbakteryjnego działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białek komórki bakteryjnej poprzez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomu i uniemożliwieniu w ten sposób translacji bakteryjnego mRNA oraz biosyntezy białek.

Spektrum przeciwbakteryjne azytromycyny obejmuje ziarniaki Gram-dodatnie: gronkowce (*Staphylococcus aureus*) i paciorkowce (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*), wybrane bakterie Gram-ujemne (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*) oraz tzw. bakterie atypowe (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*)⁽¹⁾. W przypadku gronkowców i paciorkowców występuje pełna oporność krzyżowa z innymi makrolidami. Wykrycie u tych drobnoustrojów oporności na erytromycynę *in vitro* oznacza oporność kliniczną na wszystkie makrolidy. Należy jednak pamiętać, że istnieją badania, które wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania azytromycyny w przypadku szczepów opornych w mechanizmie immunomodulacyjnym⁽²⁾.

Efekt immunomodulacyjny

Działanie azytromycyny w zależności od jej stężenia i czasu trwania terapii jest wielokierunkowe (ryc. 1)⁽³⁾. Przy dłuższym stosowaniu ujawnia się jej efekt immunomodulacyjny.

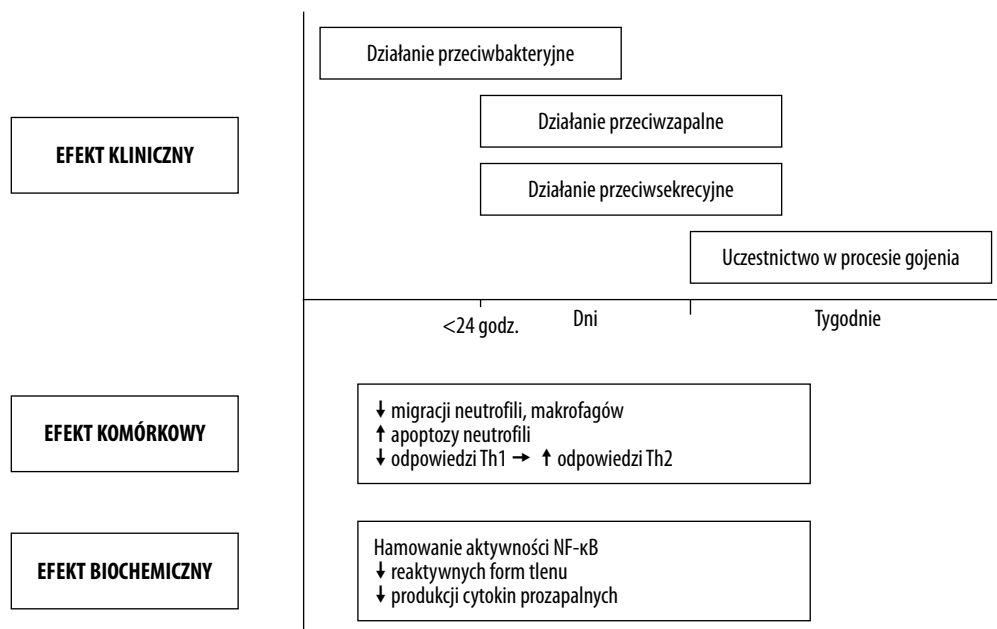
Dzieje się to w kilku szlakach działania: efektywny spadek wybuchów tlenowych w fagocytach, zmniejszenie wytwarzania i uwalniania czynników prozapalnych i zapalnych [czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* , TNF- α), interferon γ (IFN- γ), interleukiny IL-1, IL-6, IL-8, IL-10] z leukocytów i komórek nabłonka oddechowego. Dodatkowo występuje stymulacja czynności wydzielniczej ludzkich neutrofilów, co wpływa na regulację ekspresji genów uczestniczących w syntezie cytokin w komórkach eukariotycznych. Azytromycyna hamuje aktywność transkrypcyjnego czynnika jądrowego κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- κ B) w limfocytach T stymulowanych przez TNF, w komórkach nabłonka oddechowego zwiększa stężenie cyklicznego adenozymonofosforanu (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) (co częściowo wyjaśniałoby wpływ makrolidów na spadek wytwarzania mediatorów zapalnych), nasila apoptozę, co zapobiega uwalnianiu z obumarłych neutrofilów czynników prozapalnych oraz stymuluje degranulację niepobudzonych neutrofilów. Jednocześnie ogranicza napływ neutrofilów do wydzieliny oskrzelowej pod wpływem stymulacji lipopolisacharydami (LPS) bakteryjnymi, co zmniejsza produkcję śluzu.

Efekt przeciwzapalny

Immunomodulacyjne działanie azytromycyny skutkuje efektem przeciwzapalnym. Głównym wykorzystywanym szlakiem jest aktywacja hamowania czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Istnieje wiele doniesień klinicznych, które potwierdzają, że bez względu na etiologię zapalenia azytromycyna zmniejsza stan zapalny i przyspiesza gojenie⁽⁴⁻⁶⁾. Efekt ten jest wykorzystywany między innymi w przypadku miejscowej aplikacji antybiotyku⁽⁷⁾.

Efekt przeciwwirusowy

Od kilku lat wiadomo o działaniu przeciwwirusowym azytromycyny, na które wskazują dane z badań klinicznych, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Efekt ten jest najlepiej udokumentowany w stosunku do rinowirusów i wirusów grypy⁽⁸⁾. Mechanizm tego działania nie został dotąd dokładnie poznany. Możliwym wytłumaczeniem działania antywirusowego AZT może być redukcja międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1), głównego receptora rinowirusów. Jednocześnie wykazano, że azytromycyna zwiększała ekspresję interferonów typu I i III w komórkach nabłonka oskrzeli, powstałych w odpowiedzi na zakażenie rinowirusem RV-16, oraz zwiększała produkcję helikazy RIG-I-like (enzymu powodującego rozdzielenie nici DNA wirusa). Jest to o tyle istotne, że właśnie interferony stanowią grupę cytokin wytwarzanych i uwalnianych przez komórki w odpowiedzi na zakażenie wirusowe i odgrywają wiodącą rolę w odpowiedzi przeciwwirusowej. Liczne badania sugerują, że makrolidy hamują replikację rinowirusów^(9,10).



Ryc. 1. Efekt bakteriostatyczny i immunomodulacyjny zależny od czasu podawania azytromycyny⁽³⁾

TYPOWE PROFILE KLINICZNE PACJENTÓW, U KTÓRYCH MOŻNA ZASTOSOWAĆ AZYTROMYCYNĘ

Pacjent z pozaszpitalnym zapaleniem płuc o etiologii *Mycoplasma pneumoniae*

Makrolidy są lekami z wyboru w leczeniu infekcji dróg oddechowych o atypowej etiologii bakteryjnej (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Zalecenie to potwierdzają zarówno *Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego*, jak i *Przewodnik antybiotykoterapii 2020*^(11,12). W przypadku chorego, u którego podejrzewa się mykoplazmatyczne zapalenie płuc lub zostało już ono rozpoznane, należy zastosować antybiotyk z grupy makrolidów. Azytromycyna wykazuje wysoką skuteczność w stosunku do zakażeń bakteriami atypowymi. Dzieje się tak dlatego, że doskonale penetruje do tkanek i płynów ustrojowych (lepiej niż inne makrolidy). Przyczynia się to do znacznie większej skuteczności przeciwbakteryjnej, zwłaszcza w odniesieniu do bakterii rozwijających się wewnątrztkankowo (np. *Mycoplasma pneumoniae*). Wiele badań, przeprowadzonych w dużych, różnorodnych grupach pacjentów, wyraźnie wskazuje na skuteczność i bezpieczeństwo takiego leczenia^(13,14). W każdej grupie wiekowej makrolidy są lekami pierwszego wyboru w tego typu przypadkach, choć opublikowana w ostatnich latach metaanaliza Cochrane wskazuje na konieczność przeprowadzenia dalszych badań⁽¹⁵⁾.

Pacjent z infekcyjnym zaostrzeniem astmy

Najczęstszą przyczyną zaostrzeń astmy są infekcje (głównie wirusowe). Ostatnio obserwuje się wzrost zaostrzeń astmy spowodowanych infekcjami bakteriami atypowymi.

Te spostrzeżenia skłaniają do wyboru azytromycyny. Ponadto jej szerokie spektrum działania pozwala skutecznie leczyć infekcyjne zaostrzenia astmy o innej etiologii. Jej dodatkowa korzystna cecha – działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne – wpływa również na zmniejszenie nasilenia objawów astmy i skraca czas trwania epizodów astmy u małych dzieci, a to sugeruje, że lek ten może odgrywać istotną rolę w doraźnym leczeniu zaostrzeń. Badania pokazują, że azytromycyna ma również korzystny wpływ na długofalowy przebieg choroby⁽¹⁶⁾.

Pacjent z ostrym zapaleniem oskrzeli o prawdopodobnej etiologii bakteryjnej

Opublikowana w 2015 roku metaanaliza Cochrane wykazała znamienne statystycznie rzadsze niepowodzenia terapeutyczne po stosowaniu azytromycyny w porównaniu z amoksylicyną lub amoksylicyną podawaną w skojarzeniu z kwasem klawulanowym. Wśród pacjentów leczonych azytromycyną zaobserwowano również mniej działań niepożądanych⁽¹⁷⁾.

In vitro azytromycyna przejawia zdecydowanie większą skuteczność niż klarytromycyna (do 20% szczepów opornych) czy erytromycyna (w praktyce całkowita oporność) w stosunku do niektórych patogenów Gram-ujemnych, np. *Haemophilus influenzae*.

Pacjent z anginą i uczuleniem na antybiotyki β-laktamowe

Lekami z wyboru w leczeniu anginy paciorkowcowej są penicyliny i antybiotyki β-laktamowe. Jednocześnie ta grupa antybiotyków jest najczęstszą przyczyną reakcji uczuleniowych na leki (nawet 30%). Makrolidy stanowią leki

pierwszego wyboru w anginie paciorkowcowej u pacjentów uczulonych na antybiotyki β -laktamowe. Obecnie rekomenduje się stosowanie antybiotyków, które można przyjmować przez krótki czas (3–5 dni)^(11,12).

Pacjent z krztuścem

Wcześniej podjęta decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego zwiększa szansę całkowitego powrotu do zdrowia i zabezpiecza przed wystąpieniem powikłań. Lekami z wyboru są makrolidy. Azytromycyna jest preferowana zwłaszcza w terapii u dzieci, ze względu na wygodniejsze dawkowanie (raz na dobę) i mniejszą liczbę działań niepożądanych (głównie żołądkowo-jelitowych). Jest ona szczególnie polecana u dzieci poniżej 1. roku życia^(11,12).

NIETYPOWE ZASTOSOWANIA AZYTROMYCYNY

Zakażenia skóry i tkanek miękkich

Zapalenie tkanki łącznej (*cellulitis*) jest zapaleniem skóry i tkanki podskórnej. Pierwotne zakażenia skóry i tkanek miękkich dotyczą skóry niezmienionej chorobowo i są najczęściej wywołane przez paciorkowce grupy A lub *Staphylococcus aureus*. W przypadku uczulenia na antybiotyki β -laktamowe wskazane jest podanie azytromycyny. Kolejną chorobą, w której można rozważyć zastosowanie makrolidu, jest róża – ostry stan zapalny skóry i tkanki podskórnej, choroba zakaźna spowodowana przez paciorkowce grupy A – *Streptococcus pyogenes*. Przeprowadzona w 2016 roku metaanaliza wykazała, że leczenie makrolidem (w tym azytromycyną) zapalenia tkanki łącznej lub róży cechuje się podobną skutecznością i częstością występowania działań niepożądanych jak leczenie beta-laktamami⁽¹⁸⁾.

Zakażenia *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis jest bakterią Gram-ujemną, która zakaża nabłonek walcowaty szyjki macicy, cewki moczowej i odbytnicy, a także miejsca niezwiązane z narządami płciowymi. Bakteria ta stanowi przyczynę najczęściej zgłaszanej choroby przenoszonej drogą płciową – chlamydiozy. Zakażenia układu moczowo-płciowego dotyczą przede wszystkim młodych dorosłych oraz osób utrzymujących kontakt z wieloma partnerami seksualnymi. Większość osób zarażonych *Ch. trachomatis* nie ma żadnych objawów. Jeśli objawy infekcji są obecne, to u kobiet najczęściej występują nieprawidłowa wydzielina z pochwy (upławy), krwawienie z pochwy i dysuria. Zakażenie może jednak być powodem poważnych powikłań, takich jak bliznowacenie jajowodów, bezpłodność i ciąża pozamaciczna. W przypadku mężczyzn objawy mogą obejmować wydzielinę z członka, świąd oraz dysurię. Lekiem z wyboru jest doksycyklina, ale niepowikłane zakażenie chlamydiowe układu moczowo-płciowego można leczyć za pomocą azytromycyny (1 g,

pojedyncza dawka). Skuteczność azytromycyny (97%) była podobna do skuteczności doksycykliny (100%)⁽¹⁹⁾.

Biegunka podróżnych

Biegunka podróżnych to zespół objawów spowodowanych ostrym zakażeniem przewodu pokarmowego, występujących u osób podróżujących poza miejsce zamieszkania (głównie Azja, Afryka, Meksyk, Ameryka Środkowa i Południowa). Do bakterii (80% przypadków) wywołujących biegunkę podróżnych zaliczamy: enterotoksyczne i enteropatogenne szczepy *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* i *Vibrio cholerae*. Azytromycyna zajmuje ugruntowane miejsce w postępowaniu profilaktycznym i w leczeniu biegunki podróżnych. W przypadku osób podróżujących do regionów Azji Południowo-Wschodniej, gdzie występuje wysoka oporność na fluorochinolony, postępowaniem z wyboru jest profilaktyka azytromycyną (500 mg codziennie przez 3 dni lub 1000 mg jednorazowo). Ze względu na wysokie bezpieczeństwo i skuteczność azytromycyna jest lekiem z wyboru w leczeniu (prowadzonym samodzielnie przez pacjenta) biegunki podróżnych u dzieci i u kobiet w ciąży. Wykazuje skuteczność w przypadku zakażenia patogenami zarówno inwazyjnymi, jak i nieinwazyjnymi. Osoby, które wracają z podróży z niepowikłaną biegunką, często nie wymagają konsultacji lekarskiej i posiewu stolca. W takich przypadkach wielu autorów zaleca pacjentom samodzielną decyzję o przyjmowaniu azytromycyny w typowych dawkach^(20–22).

Choroba kociego pazura – bartoneloza (riketsjoza)

Choroba kociego pazura (*cat scratch disease*, CSD) jest bakteryjną chorobą odzwierzęcą, powodowaną przez laseczki wewnątrzkomórkowe z rodzaju *Bartonella*, należące do rzędu *Rickettsiales* (gł. *Bartonella henselae*). Głównymi objawami tego zakażenia są gorączka lub powiększenie węzłów chłonnych w pobliżu miejsca zadrapania oraz zmiana w postaci grudki, krosty lub pęcherzyka. Z uwagi na fakt, że CSD nie jest częstą chorobą, postępowanie terapeutyczne opiera się na doniesieniach kazuistycznych. Ostatnie opracowania wskazują, że najbardziej właściwym postępowaniem jest zastosowanie azytromycyny. Alternatywnie można zlecić doksycylinę, lek ten jednak nie może być stosowany u dzieci (w Polsce poniżej 8. roku życia) i u kobiet w ciąży. W typowych niepowikłanych przypadkach azytromycynę podaje się przez 5 dni, choć czasami konieczna jest kontynuacja terapii do kilku tygodni^(23–25).

Mykobakteriozy – prątki niegruźlicze

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki kwasooporne inne niż prątki gruźlicy i trądu. Zapadalność na mykobakteriozy na całym świecie wzrasta. Mogą one

powodować choroby skóry, tkanek miękkich, węzłów chłonnych, układu kostno-stawowego, jednak najczęstszą manifestacją zakażenia są zapalenia płuc o różnej lokalizacji i nasileniu. We wszystkich schematach leczenia stosuje się azytromycynę (zazwyczaj zalecana dawka to 250 mg/dobę, choć czasami istnieje potrzeba podawania 500 mg/dobę przez 5 dni) w połączeniu z ryfampicyną lub etambutolem^(26,27). Opublikowane zbiorcze dane, oceniające skuteczność terapii makrolidami (w tym azytromycyną) chorób płuc wywołanych przez *Mycobacterium avium*, dowiodły, że leczenie mykobakterioz za pomocą azytromycyny jest skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane⁽²⁸⁾.

Rumień wędrujący (*erythema migrans*) – borelioza

Borelioza (choroba z Lyme) to wielonarządowa choroba wywoływana przez krętki *Borrelia burgdorferi* sensu lato (w Polsce są to: *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*), przenieszone przez kleszcze (*Ixodes*), której obraz kliniczny wiąże się z zajęciem skóry, stawów, układu nerwowego i serca. Początkowym objawem choroby jest rumień wędrujący, który pojawia się w miejscu ukłucia przez kleszcza. Typowa zmiana początkowo ma formę plamy i szybko się powiększa, wykazując centralne przejaśnienie. Standardowe leczenie tej postaci boreliozy polega na podawaniu przez 21 dni doksy-cykliny, amoksycyliny i cefalosporyny. W przypadku nadwrażliwości na antybiotyki β-laktamowe zalecane jest zastosowanie azytromycyny (1 × 500 mg; dzieci: 10 mg/kg/dobę przez 7–10 dni)⁽²⁹⁾.

NIESTANDARDOWE PRZYKŁADY ZASTOSOWANIA AZYTROMYCYNY

Profilaktyka zaostrzeń epizodów objawów płucnych u dorosłych z pierwotnymi niedoborami immunologicznymi

U pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności i z zaburzeniem wytwarzania przeciwciał często dochodzi do infekcji dróg oddechowych. Prowadzi to do przewlekłego uszkodzenia płuc. Badacze włoscy przeprowadzili 3-letnie, randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, sprawdzając, czy przyjmowana doustnie azytromycyna (250 mg raz dziennie 3 razy w tygodniu przez 2 lata) zmniejszy liczbę zaostrzeń objawów z dróg oddechowych u tych pacjentów. Stwierdzono, że liczba zaostrzeń wyniosła 3,6 [95-procentowy przedział ufności (*confidence interval*, CI) 2,5–4,7] na pacjenta na rok w grupie azytromycyny i 5,2 (95% CI 4,1–6,4) na pacjenta na rok w grupie placebo ($p = 0,02$). Również częstość dodatkowego leczenia antybiotykami była znacznie niższa u pacjentów otrzymujących azytromycynę (2,3 vs 3,6; $p = 0,004$). Tak więc długotrwałe podawanie azytromycyny może stanowić skuteczną profilaktykę u pacjentów z obniżoną odpornością⁽³⁰⁾.

Leczenie nieinfekcyjnych zaostrzeń astmy u dzieci

Badacze duńscy stwierdzili, że azytromycyna skraca czas trwania epizodów astmy u małych dzieci, co sugeruje, że lek ten może odgrywać istotną rolę w doraźnym leczeniu zaostrzeń astmy. Swoje wnioski udokumentowali badaniem obejmującym grupę 72 dzieci w wieku 1–3 lat (średnio w 2. roku życia), w którym wykazali skrócenie czasu trwania epizodów kaszlu, duszności i świstów oddechowych niezwiązanych z infekcją. U dzieci, którym podano azytromycynę, zaostrzenia astmy były o 63,3% krótsze (3,4 vs 7,7 dnia; 95% CI 56,0–69,3; $p < 0,0001$). Dodatkowo efekt azytromycyny wzrastał, jeśli podanie leku nastąpiło wcześniej, przed upływem 6 dni od rozpoczęcia objawów⁽³¹⁾.

Leczenie zaostrzeń POChP i astmy wywołanych infekcjami wirusowymi

Infekcje rinowirusowe są jednym z najczęstszych (20–55%) powodów zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i astmy oraz sprzyjają ciężkiej postaci tych chorób. Doniesienia naukowe wskazują, że działanie przeciwwirusowe i immunomodulacyjne azytromycyny może zmniejszać częstość zaostrzeń POChP. Badania, które przeprowadzili Menzel i wsp., sugerują, że azytromycyna może zmniejszać liczbę przypadków zaostrzeń POChP i astmy, zwłaszcza spowodowanych infekcjami wirusowymi. Co ważne, działanie to obserwowano przy stężeniu azytromycyny osiąganym w trakcie leczenia standardowymi dawkami terapeutycznymi^(9,32).

Leczenie astmy

Ostatnio ukazała się metaanaliza obejmująca 8 badań klinicznych, oceniająca wpływ podawania azytromycyny (dawki 250–600 mg przez kilka tygodni w różnych schematach) na przebieg astmy. Analiza wykazała, że leczenie uzupełniające azytromycyną u pacjentów z astmą może poprawić natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁), ale nie zmniejsza znacząco statystycznie zaostrzeń astmy, nie zwiększa szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow*, PEF), nie wpływa na jakość życia i nie zmniejsza stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO). Autorzy sugerują, że kolejne badania są konieczne, by precyzyjniej określić rolę, jaką może odegrać azytromycyna w leczeniu astmy⁽³³⁾.

Leczenie grypy w połączeniu oseltamiwiru i azytromycyny

W przypadkach ciężkiego zakażenia wirusem grypy skuteczną opcją leczenia może być stosowanie antybiotyku wraz ze standardową terapią przeciwwirusową, zwłaszcza że ciężkie zakażenie wirusem grypy wiąże się w większości przypadków z wtórnym nadkażeniem bakteryjnym,

a szczególnie z zapaleniem płuc. Stwierdzono, że leczenie skojarzone oseltamiwirem z azytromycyną (AV + AZT) jest bardziej skuteczne w zapobieganiu powikłaniom związanym z zakażeniem wirusem grypy A (H1N1) w porównaniu z terapią samym oseltamiwirem. Powikłania związane z gripą, takie jak przypadki wtórnego zakażenia bakteryjnego, były statystycznie istotnie mniejsze, krótszy był także czas hospitalizacji pacjentów z grupy AV + AZT. Również średnia ocena nasilenia objawów (w 3. i 5. dniu choroby) była u tych pacjentów mniejsza, co pokazało, że powrót do zdrowia po ciężkiej chorobie następował szybciej u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone. Dodanie azytromycyny jako terapii uzupełniającej do standardowej terapii przeciwwirusowej może być skutecznym protokołem leczenia, zwłaszcza u pacjentów wysokiego ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku i nieszczepione⁽⁸⁾.

CECHY IDEALNEGO ANTYBIOTYKU VS AZYTROMYCYNĄ

Idealny antybiotyk nie istnieje. Możemy jednak wyróżnić pewne cechy, jakie powinien mieć dobrze dobrany lek. Czy azytromycyna spełnia kryteria dobrego antybiotyku?

- **Spektrum** działania przeciwbakteryjnego – rekomendowane są antybiotyki o zakresie terapeutycznym obejmującym potencjalne czynniki etiologiczne. Azytromycyna ma przede wszystkim zastosowanie jako antybiotyk pierwszego wyboru w leczeniu infekcji atypowych, ale charakteryzując się szerokim spektrum (działając bakteriostatycznie na najczęstsze czynniki etiologiczne zakażeń dróg oddechowych), może być skutecznie wykorzystywana w innych infekcjach bakteryjnych.
- Antybiotyk powinien być **skuteczny**, czego miarą są przede wszystkim poprawa stanu zdrowia pacjenta (efekt kliniczny), normalizacja wykładników biochemicznych stanu zapalnego (leukocytoza, stężenia białka C-reaktywnego, prokalcytoniny) oraz eliminacja patogenu z ogniska zakażenia, co może zostać potwierdzone badaniem mikrobiologicznym. Wiele doniesień wskazuje na skuteczność azytromycyny w infekcjach dróg oddechowych^(34,35) oraz w innych wskazaniach⁽¹⁸⁻²⁰⁾.
- Dodatkowo na skuteczność wpływa niski **odsetek bakterii opornych** na dany antybiotyk. Ostatnio opublikowana metaanaliza z bazy Cochrane przedstawia 5 doniesień wskazujących, że odsetek bakterii opornych na azytromycynę po wielotygodniowym stosowaniu (4–52 tygodni) antybiotyku lub placebo jest identyczny⁽³⁶⁾. Dane zaprezentowane przez Centra Kontroli i Prewencji Chorób (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) wskazują, że w Polsce oporność *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy (w tym azytromycynę) jest porównywalna z opornością na penicyliny⁽³⁷⁾.
- Dużą wagę przywiązuje się do bezpieczeństwa antybiotyku, częstości występowania i ciężkości jego działań niepożądanych, przeciwwskazań do jego stosowania oraz

interakcji z innymi lekami. **Bezpieczny** antybiotyk nie powinien powodować poważnych zagrożeń dla pacjenta, a jeśli takie występują, nie powinny przewyższać tych, które są związane z samym zakażeniem. Bezpieczeństwo azytromycyny jest bardzo dobrze udokumentowane. Dodatkowo, w przeciwieństwie do klarytromycyny, nie wpływa ona na cytochrom P450, co zwiększa bezpieczeństwo jej podawania. Charakteryzuje się również mniejszym oddziaływaniem z innymi lekami (np. z teofiliną, cymetydyną i fentanylem). Potwierdzenie bezpieczeństwa stanowi także zakwalifikowanie azytromycyny przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) do kategorii B leków stosowanych w czasie ciąży (brak badań przeprowadzonych wśród ludzi, bez działań niepożądanych u zwierząt – leki mogą być stosowane)⁽¹⁾.

- **Biodostępność** leku (warunkująca możliwość mieszania z posiłkiem u małych dzieci), dobry smak, także istotny w przypadku dzieci. Wstawienie do pierścienia laktonowego atomu azotu podstawionego grupą metylową w cząsteczce azytromycyny spowodowało jej lepszą stabilność w niskim pH soku żołądkowego i lepszą biodostępność w stosunku do erytromycyny. Lek może być przyjmowany niezależnie od posiłków.
- Łatwy do zapamiętania i zastosowania, praktyczny i prosty schemat dawkowania warunkuje dobrą współpracę z pacjentem (**compliance**). Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne azytromycyny powodują, że lek może być przyjmowany raz na dobę, a czas standardowej kuracji trwa 3–5 dni⁽³⁸⁾.
- Zarówno pacjenci, jak i lekarze powinni brać pod uwagę także koszty leczenia (**optymalny koszt** definiowany jest jako wyleczenie zakażenia przy poniesieniu jak najmniejszych kosztów bezpośrednich i pośrednich). Można sądzić, że preparaty azytromycyny spełniają cechę optymalnego kosztu.

Z przedstawionego przeglądu mechanizmów działania, profili typowych pacjentów oraz niestandardowych zastosowań azytromycyny wynika, że antybiotyk ten jest skuteczną i bezpieczną formą leczenia infekcji (zwłaszcza dróg oddechowych) oraz może znaleźć miejsce w terapii niektórych chorób przewlekłych.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ et al.: Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther* 2014; 143: 225–245.
2. Yamada K, Yanagihara K, Kaku N et al.: Azithromycin attenuates lung inflammation in a mouse model of ventilator-associated pneumonia by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3883–3888.

3. Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A et al.: Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med* 2017; 129: 493–499.
4. Cheung PS, Si EC, Hosseini K: Anti-inflammatory activity of azithromycin as measured by its NF- κ B inhibitory activity. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 32–37.
5. Li DQ, Zhou N, Zhang L et al.: Suppressive effects of azithromycin on zymosan-induced production of proinflammatory mediators by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5623–5629.
6. Steel HC, Theron AJ, Cockeran R et al.: Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 584262.
7. Ikemoto K, Kobayashi S, Haranosono Y et al.: Contribution of anti-inflammatory and anti-virulence effects of azithromycin in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* keratitis. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: 89.
8. Ishaqui AA, Khan AH, Sulaiman SAS et al.: Assessment of efficacy of Oseltamivir-Azithromycin combination therapy in prevention of Influenza-A (H1N1)pdm09 infection complications and rapidity of symptoms relief. *Expert Rev Respir Med* 2020; 14: 533–541.
9. Menzel M, Akbarshahi H, Tufvesson E et al.: Azithromycin augments rhinovirus-induced IFN β via cytosolic MDA5 in experimental models of asthma exacerbation. *Oncotarget* 2017; 8: 31601–31611.
10. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR: Azithromycin induces antiviral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2010; 36: 646–654.
11. Dzierżanowska D, Nitsch-Osusch A: Przewodnik antybiotykoterapii 2020. 25th ed., Alfa Medica Press, Bielsko-Biała 2020.
12. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A (eds.): Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016: 25–36.
13. Biondi E, McCulloh R, Alverson B et al.: Treatment of mycoplasma pneumoniae: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 133: 1081–1090.
14. Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB et al.: Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD004875.
15. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB: Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD004875.
16. Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P et al.: Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 322–329.
17. Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K: Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (3): CD001954.
18. Ferreira A, Bolland MJ, Thomas MG: Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. *Infection* 2016; 44: 607–615.
19. Geisler WM, Uniyal A, Lee JY et al.: Azithromycin versus doxycycline for urogenital *Chlamydia trachomatis* infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2512–2521.
20. Steffen R: Epidemiology of travellers' diarrhea. *J Travel Med* 2017; 24 Suppl 1: S2–S5.
21. Steffen R, Hill DR, DuPont HL: Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 71–80.
22. Giddings SL, Stevens AM, Leung DT: Traveler's diarrhea. *Med Clin North Am* 2016; 100: 317–330.
23. Guiyedi V, Haddad H, Okome-Nkoumou M et al.: Cat-scratch disease in adult hospitalized for prolonged-fever associated with multiple lymphadenopathies and weight loss. *Open Microbiol J* 2013; 7: 152–155.
24. Chang CC, Lee CJ, Ou LS et al.: Disseminated cat-scratch disease: case report and review of the literature. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36: 232–234.
25. Shorbatli LA, Koranyi KI, Nahata MC: Effectiveness of antibiotic therapy in pediatric patients with cat scratch disease. *Int J Clin Pharm* 2018; 40: 1458–1461.
26. Daley CL: *Mycobacterium avium* complex disease. *Microbiol Spectr* 2017; 5.
27. Kwon YS, Koh WJ, Daley CL: Treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019; 82: 15–26.
28. Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S et al.: Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest* 2014; 146: 276–282.
29. Pancewicz S, Moniuszko-Malinowska A, Garlicki A et al.: Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Standardy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Białystok, Kraków 2018. Available from: http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2018/11/borelioza_z_lyme_2018.pdf.
30. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F et al.: Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 584–593.
31. Stockholm J, Chawes BL, Vissing NH et al.: Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1–3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 19–26.
32. Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L et al.: Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci Rep* 2016; 6: 28698.
33. Wang X, Luo J, Wang D et al.: The efficacy and safety of long-term add-on treatment of azithromycin in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17190.
34. Ren H, Liu Y, Zhou J et al.: Combination of azithromycin and gentamicin for efficient treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 2019; 220: 1667–1678.
35. Luo YJ, Wen XY, Ni XL et al.: Efficacy and safety of Xiyanning injection combined with azithromycin in treating *Mycoplasma pneumoniae* of children: meta-analysis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2018; 43: 2153–2161.
36. Hansen MP, Scott AM, McCullough A et al.: Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1 (1): CD011825.
37. The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy: Antibiotic Resistance. Available from: <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>.
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azycyna. Available from: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Azycyna_tab_pow_500.pdf.