

Magdalena Kosińska, Maria Kraus-Filarska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii we Wrocławiu
 Kierownik: dr hab. n. med. B. Panaszek, prof. nadzw.

Zakażenia chlamydiowe w astmie. Leczenie makrolidami

Chlamydial infection in asthma. Macrolide treatment

Abstract

Atypical microorganism infections, including *Chlamydomphila pneumoniae*, play an important role in asthma course. A significant influence of chlamydial infection on severity of asthma exacerbations and increase in chronic asthma symptoms has been shown. The group of medication with high antibacterial activity against atypical microorganisms are macrolides, which also have anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Macrolide treatment in patients with asthma can be connected with additional therapeutic benefits. Mechanism of action of these antibiotics is not ultimately clarified and further studies are required.

Key words: asthma, *Chlamydomphila pneumoniae*, macrolides

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 541–548

Streszczenie

Zakażenia drobnoustrojami atypowymi, w tym *Chlamydomphila pneumoniae*, mogą odgrywać znaczącą rolę w przebiegu astmy. Wykazano wpływ infekcji chlamydiowej na ciężkość zaostrzeń astmy oraz nasilenie objawów w astmie przewlekłej. Grupą leków o dużej aktywności przeciwbakteryjnej skierowanej przeciwko drobnoustrojom atypowym są makrolidy, które charakteryzują się również właściwościami przeciwzapalnymi i immunomodulującymi. Ich zastosowanie u chorych na astmę może się wiązać z dodatkowymi korzyściami terapeutycznymi. Mechanizmy działania tych antybiotyków nie są jednak do końca wyjaśnione i wymagają dalszych badań.

Słowa kluczowe: astma, *Chlamydomphila pneumoniae*, makrolidy

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 541–548

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych dotyczącą ponad 5% dorosłej populacji w Polsce. Z dotychczasowych badań wynika, że zakażenie drobnoustrojami atypowymi, w tym *Chlamydomphila pneumoniae*, w istotny sposób wpływa na przebieg astmy.

Chlamydomphila pneumoniae (dawniej *Chlamydia pneumoniae*) jest przedstawicielem rzędu *Chlamydiales*, rodziny *Chlamydiaceae* i rodzaju *Chlamydomphila*. Bakteria ta jest bezwzględny wewnątrzkomórkowym pasożytem charakteryzują-

cym się złożonym cyklem rozwojowym. Zakaźną formą *C. pneumoniae* jest ciało elementarne (EB, *elementary body*), które może przebywać poza komórką żywiciela, a po zakażeniu organizmu gospodarza przekształca się w ciało siateczkowate (RB, *reticulate body*), które może funkcjonować wyłącznie wewnątrzkomórkowo i ma zdolność rozmnażania się, wykorzystując ATP zmagazynowany w komórce gospodarza, co prowadzi do utworzenia w komórce żywiciela wtrętu (IB, *inclusion body*), a w końcowym etapie do jej zniszczenia.

Adres do korespondencji: lek. Magdalena Kosińska, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, ul. Traugutta 57/59, 50–417 Wrocław, tel.: (071) 733 24 00 faks: (071) 733 24 09, e-mail: wroblaha@yahoo.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.01.2009 r.
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 0867–7077

W obrębie wtętu część ciałek siateczkowatych przekształca się w ciała elementarne, które po rozpadzie komórki gospodarza zakażają kolejne — zdrowe [1].

Chlamydophila pneumoniae stanowi czynnik etiologiczny zakażeń dróg oddechowych, z których znaczna część przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo [2], natomiast pozostałe, jak ostre zapalenie zatok, krtani, migdałków, ucha środkowego, oskrzeli i płuc, wymagają interwencji lekarskiej. Zakażenie *C. pneumoniae* wpływa również na przebieg astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Ponadto udokumentowano rolę zakażenia *C. pneumoniae* w chorobach przewlekłych, takich jak miażdżycza, choroba niedokrwienna serca, stwardnienie rozsiane i choroba Alzheimera [1].

Diagnostyka laboratoryjna zakażeń *C. pneumoniae* nastęrcza wiele trudności z powodu braku wystandaryzowanych metod diagnostycznych. Do powszechnie stosowanych badań należą metody serologiczne — odczyn mikroimmunofluorescencji (MIF, *microimmunofluorescence test*), technika immunoenzymatyczna (ELISA, *enzym-linked immunosorbent assay*) oraz technika immunofluorescencji bezpośredniej, metody genetyczne (PCR, *polymerase chain reaction*) oraz stosowane w badaniach klinicznych hodowle komórkowe i odczyn wiązania dopełniacza. Za metodę z wyboru uważa się obecnie technikę mikroimmunofluorescencji [1, 3].

U około 60% dorosłej populacji bez objawów klinicznych zakażenia udokumentowano obecność przeciwciał IgG przeciwko *C. pneumoniae* [3]. Wydaje się również, że istnieje predyspozycja do zakażeń *C. pneumoniae* u osób chorujących na astmę, co potwierdzają wyniki badań wykazujące większą częstość oraz dłuższe utrzymywanie się wykładników infekcji *C. pneumoniae* w tej grupie badanych [4, 5].

Patomechanizm zakażenia *C. pneumoniae* i jego wpływ na drogi oddechowe

Zakażenie *C. pneumoniae* może wywołać lub nasilać proces zapalny w drogach oddechowych w wyniku stymulacji wytwarzania prozapalnych cytokin, upośledzenia funkcji aparatu rzęskowego oraz bezpośredniego uszkadzającego działania drobnoustrojów na komórki nabłonka dróg oddechowych, co może prowadzić do nasilenia objawów astmy [6].

Błasi i wsp. [7] na modelu zwierzęcym udowodnili, że *C. pneumoniae* indukuje przetrwałą nadreaktywność oskrzeli i proces zapalny w drogach oddechowych, co może negatywnie wpływać na przebieg zarówno astmy, jak i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Uzyskane wyniki badań sugerują, że zakażenie *C. pneumoniae* aktywuje makrofagi pęcherzyków płucnych u myszy do pro-

dukcji interferonu γ (IFN- γ , *interferon gamma*) i MIP-2 (*macrophage inflammatory chemokine 2*), które z kolei przyciągają i pobudzają komórki odpowiedzi immunologicznej do eliminacji zakażenia. W mikroskopie elektronowym obserwowano zniszczenie komórek nabłonkowych w drogach oddechowych oraz przerost komórek wydzielniczych. Niszczenie komórek nabłonka dodatkowo korelowało ze zwiększoną nadreaktywnością dróg oddechowych na metacholinę, natomiast w 21. dniu badania, podczas procesu regeneracji komórek, obserwowano spadek nadreaktywności oskrzeli. W odpowiedzi na zakażenie makrofagi wydzielają reaktywne cząstki tlenu, które między innymi poprzez zaburzenie równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej są kolejnym czynnikiem uszkadzającym drogi oddechowe [8].

Chlamydophila pneumoniae wpływa na aktywację podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów i interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*) produkowanych przez komórki mięśni gładkich, co może skutkować przebudową oskrzeli oraz przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych w astmie [7]. Jednak wykazano również, że *C. pneumoniae* poprzez stymulację syntezy prostaglandyny E2 zmniejsza proliferację komórek mięśni gładkich [9].

Udowodniono, że chlamydiowe białko szoku cieplnego 60 (HSP 60, *heat shock protein 60*) stymuluje makrofagi do produkcji metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej, w tym MMP-9 (*matrix metalloproteinase 9*), zaburzając homeostazę pomiędzy metaloproteinazami i ich inhibitorami, co stanowi kolejny mechanizm prowadzący do przebudowy oskrzeli w astmie [10].

Huittinen i wsp. [11] wykazali związek między produkcją przeciwciał IgA przeciwko chlamydiowemu HSP 60 a pogorszeniem funkcji płuc w grupie chorych na astmę. Wynik badania Miyashity i wsp. [12] sugeruje, że nasilenie objawów płucnych może wynikać z reakcji alergicznej na chlamydiowe HSP 60. Wysokie miana przeciwciał IgA przeciwko HSP 60 u chorych ze stabilną astmą dodatkowo korelowały z podwyższonymi stężeniami białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), wskazując na bezpośredni związek infekcji *C. pneumoniae* z zapaleniem dróg oddechowych [13].

Zakażenie *C. pneumoniae* indukuje również produkcję czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) przez monocyty [10], co skutkuje zwiększeniem ekspresji IL-1, molekuł adhezyjnych oraz aktywacją neutrofilów [7]. Cho i wsp. [14] wykazali, że zakażenie *C. pneumoniae* zmniejsza odpowiedź na glikokortykosteroidy w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej oraz nasila proliferację komórek zapalnych w me-

chanizmie zależnym od TNF- α , co niesie istotne implikacje kliniczne w leczeniu trudnej astmy.

Zakażenie *C. pneumoniae* aktywuje czynnik jądrowy κ B (NF- κ B, *nuclear factor κ B*) który odgrywa rolę w kontroli transkrypcji genów kodujących prozapalne cytokiny i chemokiny (TNF- α , Il-1 β , czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów [GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*], Il-8, eotaksynę, RANTES [*regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*], makrofagowy chemotaktyczny czynnik białkowy 3), molekuly adhezyjne VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) i ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*), E-selektynę oraz indukowalne formy cyklooksygenazy 2 i syntazy tlenu azotu [15]. Bureau i wsp. [16] na modelu zwierzęcym astmy wykazali dodatnią korelację pomiędzy zwiększoną aktywnością NF- κ B a upośledzeniem wentylacji płuc.

Przedmiotem badań jest również rola *C. pneumoniae* w modulacji procesu apoptozy komórek gospodarza. Wysłunięto hipotezę, że we wczesnych stadiach cyklu rozwojowego *C. pneumoniae* hamuje apoptozę, co sprzyja jej namnażaniu się, natomiast w etapie końcowym dominują procesy prowadzące do zniszczenia komórki gospodarza i rozprzestrzeniania się zakażenia. Indukcja apoptozy komórek T moduluje odpowiedź immunologiczną organizmu i sprzyja nasileniu infekcji [17].

Rola *Chlamydomphila pneumoniae* w patogenezie astmy

Rola zakażenia *C. pneumoniae* w patogenezie astmy nie jest jasna. Na podstawie przeprowadzonych badań Hahn zasugerował, że ostra infekcja *C. pneumoniae* wiąże się z rozwojem astmy u dorosłych [18].

W innej pracy stwierdzono częstsze występowanie wykładników zakażenia *C. pneumoniae* wśród badanych z astmą w porównaniu do grupy kontrolnej [5], chociaż nie wszyscy badacze obserwowali taki związek [19, 20].

Biscione i wsp. [5] udowodnili częstsze występowanie żywych, replikujących się bakterii *C. pneumoniae* w grupie badanych z astmą, stosując technikę RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*). Ponadto obserwowano związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciw *C. pneumoniae* a gorszymi parametrami funkcji płuc [11, 21, 22]. Black i wsp. [22] wykazali, że u badanych z wyższymi mianami przeciwciał IgA notowano większe nasilenie objawów astmy, a w grupie o wysokich mianach zarówno IgA, jak i IgG stwierdzono potrzebę stosowania wysokich dawek gliko-

kortykosteroidów wziewnych, co świadczy o istotnym wpływie zakażenia *C. pneumoniae* na przebieg i ciężkość choroby.

Przeciwko tej hipotezie przemawiają wyniki badania Pasternacka i wsp. [23], którzy podczas 15-letniej obserwacji stwierdzili, że podwyższone miana przeciwciał przeciwko *C. pneumoniae* nie zwiększyły prawdopodobieństwa rozwoju przewlekłej astmy u dorosłych. Zaobserwowali oni natomiast, że w grupie badanych ze świeżo rozpoznaną nieatopową astmą występował szybszy spadek natężonej wydechowej objętości pierwszosekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in one second*), co wiązało się z dodatnimi wykładnikami serologicznymi przewlekłej infekcji *C. pneumoniae*. Brinke i wsp. [21] wykazali, że rozwój przewlekłej obturacji oskrzeli u pacjentów z nieatopową astmą o późnym początku korelował z obecnością przeciwciał IgG przeciwko *C. pneumoniae*. Wyniki przedstawionych badań sugerują, że zakażenie *C. pneumoniae* jest czynnikiem nasilającym reakcję zapalną dróg oddechowych, która wpływa negatywnie na przebieg przewlekłej astmy, natomiast nie wydaje się być czynnikiem inicjującym astmę u dorosłych. Zakażenie dróg oddechowych prowadzące do skurczu oskrzeli może stanowić pierwszy objaw nierozpoznanej wcześniej astmy, zwłaszcza w grupie pacjentów bez cech atopii, powyżej 40. roku życia [3].

Rola zakażenia *C. pneumoniae* w rozwoju astmy była również tematem badań dotyczących populacji dziecięcej (tab. 1). Rezultaty poszczególnych prac przemawiają zarówno za, jak i przeciw hipotezie sugerującej wpływ zakażenia chlamydowego na rozwój astmy u dzieci [24]. Korppi i wsp. [25] nie zaobserwowali związku pomiędzy przeciwciałami przeciwko *C. pneumoniae* a świeżo zdiagnozowaną astmą u dzieci w wieku 1–6 lat. Również Schmidt i wsp. [26] stwierdzili ujemną korelację pomiędzy zakażeniem *C. pneumoniae* a początkiem astmy i alergicznego nieżytu nosa u dzieci. W sprzeczności z powyższymi obserwacjami są rezultaty pracy Normanna i wsp. [27], którzy udowodnili związek pomiędzy przeciwciałami przeciwko *C. pneumoniae* i epizodami świszczącego oddechu u dzieci w wieku 1–4 lat, w szczególności płci żeńskiej. Zaitso wykazał natomiast, że u niemowląt z objawami świszczącego oddechu i wykładnikami zakażenia *C. pneumoniae* częściej dochodzi do rozwoju astmy niż w grupie dzieci bez cech infekcji [28].

Wysłunięto hipotezę, że zakażenie bakteriami atypowymi, takimi jak *Mycoplasma pneumoniae* i *C. pneumoniae* w okresie niemowlęcym oraz wczesnodziecięcym może stymulować i podtrzymywać odpowiedź immunologiczną ze strony limfocytów

Tabela 1. Wpływ infekcji *C. pneumoniae* na patogenezę astmy u dzieciTable 1. Influence of *C. pneumoniae* infection on asthma pathogenesis in children

Autor	Liczba pacjentów: badani/kontrola	Wiek	Markery zakażenia <i>C. pneumoniae</i>	Wpływ <i>C. pneumoniae</i> na patogenezę astmy
Korppi [25]	104/120	1–6 lat	IgA, IgM, IgG (MIF, EIA)	Nie
Schmidt [26]	68/76	3–16 lat	PCR	Protekcja
Normann [27]	1581	4–5,4 roku	IgA, IgM, IgG (MIF)	Tak, u dziewcząt
Zaitso [28]	103/64	3–23 mies.	IgA, IgM, IgG (ELISA)	Tak
Nagy [31]	139/174	3–18 lat	IgA, IgM, IgG (ELISA)	Tak, zależny od wariantu allelu MBL

ELISA (enzym-linked immunoabsorbent assay) — technika immunoenzymatyczna; MIF (microimmunofluorescence test) — odczyn mikroimmunofluorescencji; PCR (polymerase chain reaction) — technika immunofluorescencji bezpośredniej

Tabela 2. Wpływ infekcji *C. pneumoniae* na zaostrzenie astmyTable 2. Influence of *C. pneumoniae* infection on asthma exacerbation

Autor	Liczba pacjentów: badani/kontrola	Metody diagnostyczne zakażenia <i>C. pneumoniae</i>	Wpływ <i>C. pneumoniae</i> na zaostrzenie astmy
Allegra [32]	74	IgM, IgG, wymaz z gardła (MIF)	Tak
Cunningham [33]	108	IgA (EIA), PCR	Tak
Cosentini [34]	58	IgM, IgG (MIF), wymaz z gardła (PCR)	Tak
Cook [35]	123/1518	IgA, IgM, IgG (MIF)	Nie
Liebermann [36]	100/100	IgA, IgM, IgG (EIA)	Nie

EIA (enzyme immunoassay) — metoda immunoenzymatyczna; MIF (microimmunofluorescence test) — odczyn mikroimmunofluorescencji; PCR (polymerase chain reaction) — technika immunofluorescencji bezpośredniej

Th2 i w tym mechanizmie sprzyjać rozwojowi astmy [29]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że zakażenie *C. pneumoniae* prowadzi do nadwrażliwości na alergeny wziewne i w efekcie do eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych [30]. Autorzy badania sugerują, że w zależności od ciężkości zakażenia oraz czasu, w którym dochodzi do ekspozycji na alergen, infekcja *C. pneumoniae* może sprzyjać różnicowaniu się limfocytów w kierunku linii Th2. Mechanizmy odpowiedzialne za powstanie odpowiedzi alergicznej wiążą się z aktywacją komórek dendrytycznych, zależną od białka MyD88 oraz kontrolowaną przez limfocyty regulatorowe (Treg) [30].

Rozwój choroby związany z infekcją *C. pneumoniae* może również wynikać z genetycznej predyspozycji [29]. Nagy i wsp. [31] stwierdzili, że większe ryzyko rozwoju astmy u dzieci zakażonych *C. pneumoniae* wiązało się z występowaniem wariantu genu kodującego lektynę wiążącą mannozę (MBL, mannose-binding lectin).

***Chlamydophila pneumoniae* w zaostrzeniach astmy**

Dodatnia korelacja pomiędzy zakażeniem *C. pneumoniae* a zaostrzeniem astmy jest tematem

wielu prac dotyczących zarówno populacji dorosłych, jak i dzieci (tab. 2). Cunningham i wsp. [33] wykazali, że wysokie stężenia przeciwciał IgA dodatnio korelowały z większą liczbą zaostrzeń astmy w grupie badanych dzieci. Ostra infekcja *C. pneumoniae* u badanych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia astmy wiązała się z cięższym przebiegiem zaostrzenia, gorszymi parametrami funkcji płuc (PEF, *peak expiratory flow* i FEV₁) oraz wolniejszą poprawą kliniczną w porównaniu z grupą badanych z zaostrzeniem astmy bez wykładników infekcji *C. pneumoniae* [34]. Wyniki tych badań wskazują na znaczącą rolę zakażeń *C. pneumoniae* w zaostrzeniach astmy, pozwalając sądzić, że ich efektywne leczenie może pozytywnie wpłynąć na poprawę kontroli astmy.

Z drugiej jednak strony Cook i wsp. [35] w dużym badaniu obejmującym 123 pacjentów z astmą oraz 1518 badanych z grupy kontrolnej, nie stwierdzili na podstawie wyników badań serologicznych korelacji pomiędzy infekcją *C. pneumoniae* a zaostrzeniem astmy. Podobne wyniki uzyskali również inni badacze [36], którzy w grupie 100 poddanych próbie osób wykazali związek pomiędzy infekcją *M. Pneumoniae*, ale nie *C. Pneumoniae*, a zaostrzeniem astmy.

Mechanizmy działania makrolidów

W leczeniu infekcji dróg oddechowych wywołanych bakteriami atypowymi stosuje się antybiotyki z grupy tetracyklin, makrolidów, ketolidów oraz fluorochinolony. Obecnie przedmiotem wielu badań są makrolidy o 14- i 15-członowym pierścieniu, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna i należąca do azalidów azytromycyna, które charakteryzuje bardzo duża aktywność w kierunku drobnoustrojów atypowych, łatwa penetracja do wnętrza komórki oraz dobra tolerancja leku przez pacjentów. Podobne właściwości posiada ketolid — telitromycyna [37]. Działanie przeciwbakteryjne makrolidów polega na blokowaniu biosyntezy białka na poziomie podjednostki 50S rybosomalnego RNA, a miejscem docelowego działania jest podjednostka 23S. Ponadto ta grupa leków, oprócz działania przeciwbakteryjnego, posiada właściwości przeciwzapalne oraz immunomodulujące, co może się okazać bardzo korzystne w leczeniu chorych na astmę ze względu na jej patomechanizm [37, 38].

Działanie immunomodulujące i przeciwzapalne makrolidów polega na regulacji funkcji komórek, takich jak limfocyty, leukocyty i makrofagi. Makrolidy hamują syntezę i wydzielanie prozapalnych cytokin: TNF- α , Il-1 β , Il-6, Il-8; wpływają na zmianę aktywności Il-4, Il-10, GM-CSF i wytwarzanie rodników tlenowych [37, 38]. Ponadto hamują proces zapalny również na poziomie molekularnym poprzez modyfikację aktywności NF- κ B i AP-1 (*activator protein 1*) [38, 39].

Wykazano, że roksytromycyna zmniejsza wytwarzanie mRNA dla Il-8 oraz produkcję Il-6, GM-CSF i Il-8 pobudzaną przez Il-1 β , a erytromycyna i klarytromycyna hamują uwalnianie i transkrypcję mRNA dla endoteliny 1 [37].

Roksytromycyna zmniejsza proliferację limfocytów T wywołaną antygenem roztoczy, obniża stężenie Il-4, Il-5, a zwiększa IFN- β , korzystnie modyfikując profil cytokin u chorych z astmą atopową i alergią na alergen roztoczy [37].

Makrolidy 14-pierścieniowe hamują uwalnianie Il-8 przez eozynofile, co wpływa na zmniejszenie liczby eozynofili w drogach oddechowych [40]. Zaobserwowano, że roksytromycyna blokuje uwalnianie wolnych rodników tlenowych przez eozynofile, co stanowi kolejny mechanizm przeciwzapalny ochraniający komórki nabłonka dróg oddechowych [37].

Takizawa i wsp. [41] stwierdzili hamowanie ekspresji Il-8 przez erytromycynę w prawidłowych oraz zmienionych zapalnie komórkach nabłonka oddechowego, co może skutkować zmniejszeniem

migracji neutrofilów do miejsca zapalenia. Obserwacje te wydają się znajdować potwierdzenie w badaniu chorych na rozlane zapalenie oskrzelików, które wykazało, że erytromycyna redukuje liczbę neutrofilów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych oraz zmniejsza aktywność chemotaktyczną neutrofilów [37]. Roksytromycyna zmniejsza również przyleganie neutrofilów do komórek nabłonka oddechowego [37]. Simpson i wsp. [42] wysunęli hipotezę, że szczególne korzyści z leczenia makrolidami odniosą chorzy na ciężką i trudną astmę charakteryzującą się nieeozynofilowym zapaleniem dróg oddechowych. W grupie badanych z tym typem astmy, leczonych klarytromycyną przez 8 tygodni w dawce dobowej 2 \times 500 mg, stwierdzono znaczącą redukcję stężenia Il-8 oraz liczby neutrofilów w płwocinie korelującą z poprawą jakości życia w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo. Zanotowano również spadek stężenia elastazy neutrofilów oraz MMP-9. Kolejnym mechanizmem tłumaczącym te obserwacje może być pobudzenie przez makrolidy makrofagów pęcherzyków płucnych do fagocytozy obumarłych neutrofilów [43].

Kostadima i wsp. [44] udowodnili, że klarytromycyna wpływa na zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli u chorych na astmę. W grupach badanych leczonych klarytromycyną przez 8 tygodni, przyjmujących lek w dawce 500 mg (grupa A) oraz 750 mg na dobę (grupa B), zaobserwowano wzrost prowokacyjnego stężenia metacholiny wywołującego 20-procentowy spadek wartości FEV₁ (PD20) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo. Ponadto nie stwierdzono zmian stężeń wolnego kortyzolu w surowicy, co przemawia przeciwko tezie, że głównym mechanizmem makrolidów, dzięki któremu pacjenci z astmą odnoszą korzyści terapeutyczne, jest ich wpływ na metabolizm steroidów i blokowanie izoenzymu 3A4 cytochromu P-450 (CYP3A4) [37, 45].

Wpływ leczenia makrolidami i ketolidami na przebieg astmy

Celem kilku dużych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych była ocena korzyści ze stosowania makrolidów i ketolidów w leczeniu przewlekłej astmy oraz jej zaostrzeń. Black i wsp. [46] włączyli do badania 232 chorych na astmę z dodatnimi serologicznymi wykładnikami zakażenia *C. pneumoniae*.

Badani zostali przydzieleni do grupy stosującej roksytromycynę w dawce 150 mg dwa razy na dobę przez 6 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano

znaczącą statystycznie poprawę wartości wieczornych pomiarów PEF w grupie badanych zażywających roksytromycynę w porównaniu z grupą kontrolną (15 l/min v. 3 l/min), choć w ciągu 6-miesięcznej obserwacji różnica ta zmniejszyła się. Autorzy pracy sugerują, że te wyniki mogą być związane z brakiem eradykacji *C. pneumoniae*, a jedynie supresyjnym działaniem antybiotyku lub wynikać z przeciwzapalnych właściwości makrolidów.

Kolejnym istotnym badaniem jest praca Krafta i wsp. [47], którzy obserwowali 52 badanych chorujących na astmę leczonych klarytromycyną w dawce 500 mg dwa razy dziennie przez 6 tygodni. W grupie badanych stosujących klarytromycynę, w której zakażenie *C. pneumoniae* lub *M. pneumoniae* potwierdzono metodą PCR, stwierdzono znaczący wzrost wartości FEV₁. Takich zmian nie uwidoczono w grupie z negatywnymi wykładnikami zakażenia, jak również w grupie stosującej placebo, co przemawia za dominującą rolą mechanizmu antybakteryjnego makrolidu.

Hahn i wsp. [48] obserwowali 45 badanych ze stabilną, przewlekłą astmą, leczonych azytromycyną w dobowej dawce 600 mg przez 3 dni, a następnie przyjmujących 600 mg azytromycyny tygodniowo przez kolejne 5 tygodni lub placebo. Co tydzień oceniano skalę objawów astmy, która u badanych zażywających azytromycynę wskazywała na poprawę kliniczną utrzymującą się przez okres trzymiesięcznej obserwacji od zakończenia leczenia, natomiast nie wykazano poprawy jakości życia według kwestionariusza Juniper AQLQ (*the Asthma Quality of Life Questionnaire*). Wyższe stężenia przeciwciał IgA przeciwko *C. pneumoniae*, wykryte metodą ELISA w chwili rozpoczęcia badania, dodatkowo korelowały z ciężkością objawów astmy podczas trzymiesięcznej obserwacji. Podobnej zależności nie stwierdzono w odniesieniu do przeciwciał IgG.

Działanie ketolidu telitromycyny w zaostrzeniach astmy było tematem wielośrodkowego, randomizowanego badania zaprojektowanego przez Johnstona i wsp. [49]. Badani (n = 278), oprócz standardowego leczenia zaostrzenia astmy, stosowali antybiotyk w dobowej dawce 800 mg przez 10 dni lub otrzymywali placebo. Obecność zakażenia *C. pneumoniae* i *M. pneumoniae* była oceniana za pomocą techniki PCR, metod serologicznych oraz hodowli, które dały pozytywne wyniki u 61% badanych. W grupie badanych leczonych telitromycyną obserwowano szybszą poprawę kliniczną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (50-procentowa redukcja objawów osiągnięta w ciągu 5 v. 8 dni), bez towarzyszącego wzrostu war-

tości samodzielnych porannych pomiarów PEF. Natomiast znaczący statystycznie wzrost wartości FEV₁, PEF oraz natężonej pojemności życiowej FVC (*forced vital capacity*) był obserwowany jedynie u badanych leczonych telitromycyną z potwierdzonym zakażeniem *C. pneumoniae* lub *M. pneumoniae*. Mechanizmy wyjaśniające te obserwacje wymagają dalszych badań.

Stosowanie makrolidów w astmie przewlekłej jest tematem systematycznego przeglądu bazy Cochrane. Autorzy tej metaanalizy wyselekcjonowali 7 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, w których stosowano makrolidy przez co najmniej 4 tygodnie. Mimo że wyniki wytypowanych prac wskazywały na zmniejszenie objawów astmy, jak również wykładników eozynofilowego zapalenia, nie stwierdzono jednak znaczącej poprawy funkcji płuc (FEV₁). Ze względu na nieliczną grupę badanych (n = 416) reprezentujących różne fenotypy astmy oraz dużą różnorodność stosowanych metod diagnostycznych autorzy uważają, że konieczne jest prowadzenie dalszych prób nad stosowaniem makrolidów w astmie, ze szczególnym uwzględnieniem grupy pacjentów z cechami infekcji mikroorganizmami wewnątrzkomórkowymi. Uzyskane dotychczas dane są niewystarczające, aby zalecić rutynowe stosowanie makrolidów w astmie i takie postępowanie jest obecnie niewskazane [50].

Podsumowanie

Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych wskazują na związek pomiędzy zakażeniem wywołanym przez *C. pneumoniae* a astmą, zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych. Zakażenie *C. pneumoniae* prowadzi do rozwoju i podtrzymania procesu zapalnego w drogach oddechowych u chorych na astmę, jednak patomechanizm tego procesu nie został do tej pory w pełni wyjaśniony. Wśród chorych na astmę z ciężkimi zaostrzeniami związanymi z zakażeniem *C. pneumoniae*, u których standardowe leczenie nie przynosi oczekiwanych rezultatów, można spodziewać się korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem makrolidów i ketolidów, charakteryzujących się dużą aktywnością w kierunku drobnoustrojów atypowych oraz działaniem przeciwzapalnym. Jednak mechanizmy odpowiedzialne za efekt kliniczny tych antybiotyków nie zostały do końca poznane, a wyjaśnienie celowości stosowania tej grupy leków w astmie wymaga dalszych badań. Należy jednak podkreślić, że w leczeniu zaostrzeń astmy stosowanie antybiotyków jest usprawiedliwione jedynie w przypadkach o udokumentowanej etiologii bakteryjnej.

Piśmiennictwo

1. Nowaczyk P., Deptuła W. *Chlamydomphila pneumoniae* — biotyp TWAR — wybrane dane. Postępy Hig. Med. Dośw. 2006; 60: 609–616.
2. Miyashita N., Niki Y., Nakajima M., Fukano H., Matsushima T. Prevalence of asymptomatic infection with *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults. Chest 2001; 119: 1416–1419.
3. Jahnz-Różyk K., Targowski T. Zakażenia dróg oddechowych drobnoustrojami atypowymi a astma oskrzelowa. Pol. Merk. Lek. 2007; 137: 325–327.
4. Paldanius M., Juvonen R., Leinonen M., Bloigu A., Silvennoinen-Kassinen S., Saikku P. Asthmatic persons are prone to the persistence of *Chlamydia pneumoniae* antibodies. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2007; 59: 117–122.
5. Biscione G.L., Corne J., Chauhan A.J., Johnston S.L. Increased frequency of detection of *Chlamydomphila pneumoniae* in asthma. Eur. Respir. J. 2004; 24: 745–749.
6. Carewicz R., Chciałowski A. Patogeny atypowych zakażeń układu oddechowego a astma. Pol. Merk. Lek. 2006; 115: 84–87.
7. Blasi F., Aliberti A., Allegra L., i wsp. *Chlamydomphila pneumoniae* induces sustained airway hyperresponsiveness and inflammation in mice. Respir. Res. 2007; 8: 83.
8. Szlagatys-Sidorkiewicz A., Gębka-Góra M., Korzon M. Reaktywne formy tlenu i bariera antyoksydacyjna w astmie. Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 158–162.
9. Rödel J., Prochnau D., Prager K., Baumert J., Schmidt K.-H., Straube E. *Chlamydia pneumoniae* decreases smooth muscle cell proliferation through induction of prostaglandin E2 synthesis. Infect. Immun. 2004; 72: 4900–4904.
10. Kol A., Sukhova G.K., Lichtman A.H., Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. Circulation 1998; 98: 300–307.
11. Huitinen T., Hahn D., Anttila T., Wahlström E., Saikku P., Leinonen M. Host immune response to *Chlamydia pneumoniae* heat shock protein 60 is associated with asthma. Eur. Respir. J. 2001; 17: 1078–1082.
12. Miyashita N., Matsumoto A., Kubota Y., Nakajima M., Niki Y., Matsushima T. Continuous isolation and characterization of *Chlamydia pneumoniae* from a patient with diffuse panbronchiolitis. Microbiol. Immunol. 1996; 40: 547–552.
13. Sävykoski T., Hajru T., Paldanius M. i wsp. *Chlamydia pneumoniae* infection and inflammation in adults with asthma. Respiration 2004; 71: 120–125.
14. Cho Y.-S., Kim T.-B., Lee T.-H. i wsp. *Chlamydia pneumoniae* infection enhances cellular proliferation and reduces steroid responsiveness of human peripheral blood mononuclear cells via a tumor necrosis factor- α -dependent pathway. Clin. Exp. Allergy. 2005; 35: 1625–1631.
15. Barnes P., Adock A.M. Transcription factors and asthma. Eur. Respir. J. 1998; 12: 221–234.
16. Bureau F., Bonizzi G., Kirschvink N. i wsp. Correlation between nuclear factor- κ B activity in bronchial brushing samples and lung dysfunction in an animal model of asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1314–1321.
17. Miyari I., Byrne G.I. Chlamydia and programmed cell death. Current Opinion in Microbiology 2006; 9: 102–108.
18. Hahn D.L., Peeling R.W., Dillon E., McDonald R., Saikku P. Serologic markers for Chlamydia pneumoniae in asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000; 84: 227–233.
19. Foschino Barbaro M.P., Resta O., Aliani M. i wsp. Seroprevalence of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in patients affected by chronic stable asthma. Clin. Microbiol. Infect. 2002; 8: 358–362.
20. Tuuminen T., Edelstein I., Punin A., Kislova N., Strachounski L. Use of quantitative and objective enzyme immunoassays to investigate the possible association between *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* antibodies and asthma. Clin. Microbiol. Infect. 2004; 10: 345–348.
21. Brinke A., van Dissel J.T., Sterk P.J., Zwinderman A.H., Rabe K.F., Bel E.H. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. J. Allergy. Clin. Immunol. 2001; 107: 449–454.
22. Black P.N., Scicchitano R., Jenkins C.R. i wsp. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. Eur. Respir. J. 2000; 15: 254–259.
23. Pasternack R., Huhtala H., Karjalainen J. *Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae* serology and asthma in adults: A longitudinal analysis. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 116: 1123–1128.
24. Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M. Wpływ zakażeń *Chlamydia pneumoniae* na rozwój astmy u dzieci — nowe fakty. Alergia 2005; 3 (25): 13–15.
25. Korppi M., Paldanius M., Hyvärinen A., Nevalainen A., Husman T. *Chlamydia pneumoniae* and newly diagnosed asthma: a case-control study in 1 to 6-year-old children. Respirology 2004; 9: 255–259.
26. Schmidt S.M., Muller C.E., Wiersbitzky S.K.W. Inverse association between *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection and initiation of asthma or allergic rhinitis in children. Pediatr. Allergy Immunol. 2005; 16: 137–144.
27. Normann E., Gnarp B., Wettergren B., Janson C., Wickman M., Nordvall L. Association between *Chlamydia pneumoniae* antibodies and wheezing in young children and the influence of sex. Thorax 2006; 61: 1054–1058.
28. Zaitu M. The development of asthma in wheezing infants with *Chlamydia pneumoniae* infection. J. Asthma. 2007; 44: 565–568.
29. Hansbro P.M., Beagley K.W., Horvat J.C., Gibson P.G. Role of atypical bacterial infection of the lung in predisposition/protection of asthma. Pharmacol. Ther. 2004; 101: 193–210.
30. Schröder N.W.J., Crother T.R., Naiki Y. i wsp. Innate immune responses during respiratory tract infection with a bacterial pathogen induce allergic airway sensitization. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 122: 595–602.
31. Nagy A., Kozma G.T., Keszei M., Treszl A., Falus A., Szalai C. The development of asthma in children infected with *Chlamydia pneumoniae* is dependent on modifying effect of mannose-binding lectin. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 112: 729–734.
32. Allegra L., Blasi F., Centanni S. i wsp. Acute exacerbations of asthma in adults: role of *Chlamydia Pneumoniae* infection. Eur. Respir. J. 1994; 7: 2165–2168.
33. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A., Lampe F.C., Ward M.E. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbation in children. Eur. Respir. J. 1998; 11: 345–349.
34. Cosentini R., Tarsia P., Canetta C. i wsp. Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydomphila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. Respir. Res. 2008; 9: 48. doi:10.1186/1465-9921-9-48.
35. Cook P.J., Davies P., Tunnicliffe W., Ayres J.G., Honeybourne D., Wise R. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. Thorax 1998; 53: 254–259.
36. Lieberman D., Lieberman D., Printz S. i wsp. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 406–410.
37. Beuther D.A., Martin R.J. Antibiotics in asthma. Curr. Allergy Asthma Rep. 2004; 4: 132–138.
38. Ćulić O., Eraković V., Parnham M.J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur. J. Pharmacol. 2001; 429: 209–229.
39. Kikuchi T., Hagiwara K., Honda Y. i wsp. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF- κ B transcription factors. J. Antimicrob. Chemother. 2002; 49: 745–755.
40. Kohyama T., Takizawa H., Kawasaki S., Akiyama N., Sato M., Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit Interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43 (4): 907–911.
41. Takizawa H., Desaki M., Ohtoshi T. i wsp. Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 266–271.
42. Simpson J.L., Powell H., Boyle M.J., Scott R.J., Gibson P.G. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 148–155.
43. Yamaryo T., Oishi K., Yoshimine H., Tsuchihashi Y., Matsushima K., Nagatake T. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 48–53.
44. Kostadima E., Tsiodras S., Alexopoulos E.I. i wsp. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. Eur. Respir. J. 2004; 23: 714–717.
45. Johnston S.L. Macrolide antibiotics and asthma treatment. Author reply. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 119 (1): 251–252.
46. Black P.N., Blasi F., Jenkins C.R. i wsp. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 536–541.

47. Kraft M., Cassell G.H., Pak J., Martin R.J. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121: 1782–1788.
48. Hahn D.L., Plane M.B., Mahdi O.S., Byrne G.I. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS Clin Trials* 2006; 1: e11. DOI: 10.1371/journal.pctr.0010011.
49. Johnston S.L., Blasi F., Black P.N., Martin R.J., Farrell D.J., Nieman R.B. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1589–1600.
50. Richeldi L., Ferrara G., Fabbri L., Lasserson T.J., Gibson P.G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 2. Art. No.:CD002997.DOI:10.1002/14651858.CD002997.pub3.