

Skuteczność stosowanej miejscowo azytromycyny w chorobach powierzchni oka

EWA MRUKWA-KOMINEK^{1,2}, SABINA SAPETA², ŁUKASZ DRZYŻGA², PIOTR GOŚCINIEWICZ², WANDA ROMANIUK^{1,2}

Wprowadzenie

Narastająca antybiotykooporność stanowi coraz większy problem zarówno w okulistyce, jak i w innych dziedzinach medycyny. Ponadto niekorzystnym czynnikiem w terapii zakaźnych schorzeń gałki ocznej jest dostępność tylko niektórych grup antybiotyków w postaci kropli lub maści ocznych, które można stosować miejscowo. Stwarza to potrzebę poszukiwania nowych antybiotyków, cechujących się niewielką opornością szczepów bakterii najczęściej wywołujących infekcje oka, a jednocześnie szerokim zakresem działania, obejmującym większość szczepów patogennych dla oka.

W okulistyce ostatnio znajdują zastosowanie głównie trzy grupy antybiotyków. Są to aminoglikozydy, fluorochinolony oraz makrolidy. Makrolidy są stale poszerzającą się grupą leków o działaniu bakteriostatycznym, hamującym biosyntezę białek na poziomie podjednostki 50S rybosomu bakteryjnego. Są to związki o złożonej budowie chemicznej, których podstawowym elementem różnicującym jest liczba atomów węgla budujących pierścien laktonowy. Poza okulistiką antybiotyki te mają ugruntowaną pozycję terapeutyczną w pulmonologii, urologii i ginekologii, co zawdzięczają przede wszystkim dobrej penetracji tkankowej i skuteczności wobec większości bakterii tlenowych, beztlenowych, jak również atypowych. Najstarszym lekiem w tej grupie jest erytromycyna, wyizolowana w 1952 r. ze szczepu promieniowców *Streptomyces erythraeus*. Jest ona makrolidem I generacji, wprowadzonym na rynek w 1965 r. [1].

W grupie antybiotyków makrolidowych nowszej, II generacji, na szczególną uwagę zasługuje azytromycyna, należąca do azalidów. Lek ten został odkryty i opatentowany w 1980 r. przez badaczy firmy farmaceutycznej Pliva [2]. Azytromycyna, łącząc się z podjednostką 50S rybosomu komórki bakteryjnej, unieruchamia peptydylo-tRNA, przez co hamuje translację bakteryjne-

go mRNA i biosyntezę kwasów nukleinowych [3]. Następuje przedczesne zakończenie tworzenia łańcucha peptydowego, a brak syntezy białek komórkowych powoduje zahamowanie rozwoju bakterii. Co ważne, azytromycyna jest w stanie wiązać się tylko z rybosomami bakteryjnymi, nie wpływa natomiast na mechanizm transkrypcji komórkowej u ludzi.

Azytromycyna wykazuje działanie bakteriostatyczne, a w większych dawkach również bakterio-bójcze wobec wrażliwych drobnoustrojów [4]. W porównaniu z makrolidami I generacji lek ten charakteryzuje się długim okresem półtrwania, szybkim przechodzeniem do środowiska wewnątrzkomórkowego dzięki transportowi przy udziale makrofagów, osiągnięciem dużych stężeń w zakażonych tkankach oraz mniejszym nasileniem działań niepożądanych [5]. Znaczna penetracja azytromycyny do komórek jest cenna w leczeniu chorych z powodu zakażeń mikroorganizmami wewnątrzkomórkowymi, takimi jak *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycobacterium* i *Toxoplasma* [4]. Ponadto azytromycyna wykazuje długotrwały tzw. działanie poantybiotykowe, co oznacza, że jej aktywność przeciwbakteryjna utrzymuje się przez pewien czas po zaprzestaniu jej stosowania [6]. Dzięki temu w niektórych schorzeniach możliwe było skrócenie czasu leczenia oraz wprowadzenie po raz pierwszy 3-dniowego schematu dawkowania leku.

Azytromycyna w postaci 1% kropli do stosowania miejscowego na powierzchnię oka została zarejestrowana przez FDA i wprowadzona na rynek amerykański w 2007 r. (preparat AzaSite firmy Inspire Pharmaceuticals na licencji InSite

¹Klinika Okulistyki
Katedry Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach

²Samodzielny Publiczny
Szpital Kliniczny nr 5
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Wanda Romaniuk

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med.
Ewa Mrukwa-Kominek,
ul. Ceglana 35,
40-952 Katowice;
e-mail:
emrowka@poczta.onet.pl

Vision). Zarejestrowane wskazania do stosowania leku to bakteryjne zapalenie spojówek wywołane przez: wrażliwe szczepy *CDC coryneform* grupy G, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, grupę *Streptococcus mitis* i *Streptococcus pneumoniae*. W 2008 r. firma Laboratoires Thea opracowała i wprowadziła na rynek europejski preparat Azyter, zawierający 1,5% roztwór azytromycyny, pierwszy antybiotyk w kroplach, pozbawiony środków konserwujących i pakowany w jednorazowych pojemnikach polietylenowych. Preparat Azyter zarejestrowano do leczenia ropnego zapalenia spojówek oraz jagliczego zapalenia spojówek wywołanego przez *Chlamydia trachomatis*.

W dalszej części artykułu przedstawiono dane przedkliniczne i kliniczne dotyczące zastosowania azytromycyny w leczeniu osób ze schorzeniami nieobjętymi rejestracją leku, takimi jak zapalenia rogówki oraz zaburzenia czynności gruczołów Meiboma.

Farmakokinetyka azytromycyny w rogówce i innych tkankach oka

Wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że azytromycyna jest wychwytywana, transportowana i uwalniana w miejscach zakażenia głównie przez komórki fagocytyczne, takie jak granulocyty obojętnochłonne i makrofagi [7,8]. W następstwie migracji fagocytów w odpowiedzi na sygnały chemotaktyczne dochodzi do uwolnienia azytromycyny w miejscach zakażenia podczas fagocytozy bakterii. Dzięki temu mechanizmowi powstaje unikalny fizjologiczny system transportu docelowego biologicznie aktywnego leku, w wyniku czego osiąga on duże stężenia w zakażonych tkankach. To z kolei ogranicza występowanie działań niepożądanych leku w tkankach zdrowych.

Badania farmakokinetyki azytromycyny w rogówce ze względów etycznych przeprowadzono na modelach

zwierzęcych. Kuehne i wsp. [9] wykorzystali w tym celu rogówki królików albinosów, w których zaobserwowali zwiększanie się stężenia azytromycyny wraz ze wzrostem dawki leku i wydłużeniem czasu jego stosowania. Zwrócono również uwagę na dobrą tolerancję leku przez króliki.

Akpek i wsp. [10] ocenili farmakokinetykę 1% roztworu azytromycyny, przygotowanego na specjalnym polimerowym podłożu żelowym (AzaSite), w tkankach oka królika po jednokrotnym lub wielokrotnym zastosowaniu. Stwierdzili, że azytromycyna jest szybko absorbowana i rozprowadzana w tkankach ocznych. Już po 5 minutach od podania jednej kropli 1% roztworu azytromycyny lek osiągał duże stężenie w filmie łzowym (10,5 µg/g), spojówce (108 µg/g) oraz rogówce (40 µg/g), a okresy jego półtrwania w poszczególnych tkankach wyniosły odpowiednio 15, 63 i 67 godzin. Wielokrotne podawanie leku powodowało jego nagromadzenie się w tkankach, utrzymujące się jeszcze przez kilka dni po zaprzestaniu leczenia. Azytromycyna wykazywała także dobrą penetrację do powiek, osiągając w 7 dobie leczenia stężenie 180 µg/g, a czas jej półtrwania wyniósł w tym przypadku 125 godzin.

Czas utrzymywania się stężenia terapeutycznego azytromycyny (tj. przekraczającego minimalne stężenie hamujące dla szczepów wrażliwych) w tkankach oka po jednokrotnym oraz wielokrotnym zastosowaniu 1,5% dwuwodnego roztworu tego leku określili Amar i wsp. [11]. Po podawaniu azytromycyny dwa razy na dobę przez trzy dni jej stężenie terapeutyczne utrzymywało się w tkankach oka przez co najmniej 7 dni po zakończeniu stosowania leku (tab. 1).

Odwodnienie rogówki może nastąpić w określonych schorzeniach okulistycznych, takich jak zespół suchego oka lub keratopatia ekspozycyjna, a także podczas zabiegów na rogówce z użyciem lasera ekscymerowego. Tabbara i wsp. [12] po raz pierwszy zwrócili uwagę na odmienną farmakokinetykę azytromycyny stosowanej miejscowo w rogówkach prawidłowych i w rogówkach odwodnionych. Podobnie jak Kuehne i wsp. [9], stwierdzili oni zwiększające się stężenie azytromycyny w tkankach rogówki w zależności od czasu jej stosowania. W porównaniu z prawidłowo uwodnionymi rogówkami w rogówkach odwodnionych w większości pomiarów obserwowali od 1,5 do 2,7 razy większe stężenia azytromycyny. Potwierdziło to uzależnienie farmakokinetyki azytromycyny od stopnia uwodnienia rogówki. Spostrzeżenie to mogłoby sugerować wprowadzenie modyfikacji sposobu leczenia zakażeń rogówki u chorych z zespołem suchego oka, u których

Tabela 1. Czas utrzymywania się terapeutycznego stężenia azytromycyny w tkankach oka po jednokrotnym lub wielokrotnym zastosowaniu 1,5% roztworu kropli do oczu [11]

	Rogówka	Łzy	Spojówka
Dawka pojedyncza	>1 godz.	>4 godz.	>1 godz.
Dawkowanie 2 razy na dobę	>16 godz.	>24 godz.	

absorpcja azytromycyny podanej miejscowo może być większa. W trakcie antybiotykoterapii u takich chorych należy ostrożnie stosować krople nawilżające, mogą one bowiem wpływać na nasilenie absorpcji leku.

Mechanizm działania przeciwzapalnego i immunomodulującego azytromycyny w schorzeniach rogówki

Opublikowano wiele doniesień opisujących wyniki przedklinicznych i klinicznych obserwacji właściwości przeciwzapalnych i immunomodulujących azytromycyny, niezależnych od działania przeciwbakteryjnego. Azytromycyna hamuje szlak przekazywania sygnałów jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappa B (NF- κ B), hamuje metaloproteinazy 2 i 9 oraz pobudza ekspresję cytokiny przeciwzapalnej, interleukiny 10 (IL-10) [13-16].

Li i wsp. [17] oceniali przeciwzapalne działanie azytromycyny w ludzkich komórkach nabłonka rogówki po podaniu zymosanu, składnika ściany komórkowej drożdżaków, który jest silnym induktorem produkcji mediatorów zapalnych przez stymulację szlaku przekazywania sygnałów NF- κ B. Azytromycyna, hamując reakcję zapalną na drodze unieczynniania szlaku NF- κ B, hamowała

ekspresję mRNA i wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α (czynnik martwicy nowotworu α) i IL-1 β (interleukina 1 β), chemokin – IL-8 (interleukiny 8) i czynnika RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted, tj. regulowana przez aktywację ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T) oraz metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinase, MMP-1, 3 i 9) w ludzkich komórkach nabłonka rogówki (tab. 2). Może to wskazywać na skuteczność tego antybiotyku w leczeniu chorób zapalnych powierzchni oka nie tylko o etiologii infekcyjnej.

Przeciwzapalne działanie azytromycyny badali także Sadrai i wsp. [18] w mysim modelu zapalenia rogówki wywołanym kauteryzacją cieplną. U myszy, u których azytromycynę zastosowano miejscowo, zaobserwowali oni wyraźne zmniejszenie nacieczenia rogówki limfocytami w porównaniu z drugą grupą myszy, która nie otrzymywała tego antybiotyku. Stwierdzono również, że azytromycyna znacząco zmniejszyła ekspresję mRNA IL-1 β , TNF- α oraz ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1, tj. cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1) w rogówce, co może również wskazywać na potencjalne działanie przeciwzapalne tego leku w stanach zapalnych rogówki.

Tabela 2. Działanie immunomodulujące azytromycyny w rogówce

Model badania	Wpływ immunomodulujący	Piśmiennictwo
Mysi model zapalenia rogówki wywołany przyżeganiem	↓ mRNA IL-1β ↓ mRNA TNF-α ↓ mRNA ICAM-1	[18]
Stymulacja produkcji mediatorów zapalnych wywołana podaniem zymosanu w ludzkich komórkach nabłonka <i>in vitro</i>	↓ mRNA TNF-α ↓ mRNA IL-1β ↓ mRNA IL-8 ↓ mRNA RANTES ↓ mRNA MMP-1, -3, -9	[17]

Skróty: mRNA – informacyjny kwas rybonukleinowy, IL – interleukina, TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α, ICAM-1 – cząsteczka przylegania międzykomórkowego 1, RANTES – regulowana przez aktywację ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T, MMP – metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej.

Zastosowanie azytromycyny w leczeniu tylnego zapalenia brzegów powiek i upośledzeniu czynności gruczołów Meiboma

Zaburzenie czynności gruczołów Meiboma jest często przyczyną dolegliwości związanych z uszkodzeniem powierzchni oka. Czynniki dodatkowe nasilającymi przebieg schorzenia są zakażenia bakteryjne oraz przewlekłe zapalenie, w wyniku których dochodzi do zmiany składu filmu łzowego i uszkodzenia powierzchni oka. Leczenie początkowe polega na za-

pewieniu higieny brzegów powiek dzięki stosowaniu ciepłych okładów, masażu, przemywania brzegów powiek. W terapii farmakologicznej znalazły zastosowanie tetracykliny podawane ogólnie, głównie doksy-cyklina.

Ostatnio pojawiły się doniesienia o miejscowym zastosowaniu azytromycyny w leczeniu tego przewlekłego schorzenia (tab. 3). Opitz i Tyler [19] opublikowali wyniki otwartego badania (open-label study) przeprowadzonego z udziałem 33 chorych z tylnym zapaleniem brzegów powiek, którym podawali 1% azytromycynę w kroplach 2 razy na dobę przez pierw-

Tabela 2. Wpływ azytromycyny stosowanej miejscowo na objawy tylnego zapalenia brzegów powiek i upośledzenia czynności gruczołów Meiboma

Typ badania	Liczba chorych	Czas stosowania i dawkowanie azytromycyny	Objawy, w których obserwowano poprawę	Piśmiennictwo
Badanie otwarte	33	Dni 1-2: 2 x/24 h, dni 3-30: 1 x/24 h	TBUT, test Schirmera, barwienie rogówki i spojówki, OSDI, ocena gruczołów Meiboma (Meibomian gland score), objawy subiektywne (patient's symptom scores)	[19]
Wieloośrodkowe badanie otwarte	26	Dni 1-2: 2 x/24 h, dni 3-28: 1 x/24 h	Zatkanie gruczołów Meiboma, zaczerwienienie brzegu powiek i spojówki powiekowej, ilość wydzieliny, uczucie pieczenia, swędzenia, klucia, obecności ciała obcego, suchości oka oraz obrzęku i ciężkości powiek, liczba dodatnich posiewów w kierunku gronkowca koagulazo ujemnego i <i>Corynebacterium xerosis</i>	[20]
Badanie otwarte	22	Dni 1-2: 2 x/24 h, dni 3-28: 1 x/24 h	Warstwa lipidowa filmu łzowego, swędzenie, uczucie obecności ciała obcego, suchości oka, pieczenie, obrzęk powiek, TBUT, zatkanie, zaczerwienienie, wydzielanie	[21]
Randomizowane badanie otwarte: ciepłe okłady vs ciepłe okłady+azytromycyna	21	Dni 1-2: 2 x/24 h, dni 3-14: 1 x/24 h	Zatkanie gruczołów Meiboma, jakość wydzieliny gruczołów Meiboma, zaczerwienienie powłok, objawy podmiotowe	[22]

Skróty: TBUT – test przerwania filmu łzowego, OSDI – wskaźnik choroby powierzchni oka.

sze dwa dni, a następnie raz na dobę wieczorem przez 28 dni. Wykazali, że azytromycyna znacznie zmniejszała nasilenie objawów związanych z zapaleniem brzegów powiek. W innym, podobnie zaprojektowanym badaniu stwierdzono, że 1% azytromycyna w kroplach zmniejszała stopień upośledzenia drożności gruczołów Meiboma, zaczerwienienia brzegów powiek, zaczerwienienia spojówki powiekowej, jak również ilość wydzieliny, a działanie to utrzymywało się co najmniej 4 tygodnie po leczeniu [20]. Mniejsze było także nasilenie objawów podmiotowych, takich jak uczucie pieczenia, swędzenia, kłucia, obecności ciała obcego, suchości oka oraz obrzęku i ciężkości powiek. Zmniejszyła się też liczba dodatnich posiewów pobranych z brzegów powiek w kierunku gronkowca koagulazo ujemnego oraz *Corynebacterium xerosis*.

W kolejnym badaniu z zastosowaniem azytromycyny w leczeniu zaburzeniu czynności gruczołów Meiboma stwierdzono, że oprócz zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych lek ten przywraca prawidłową strukturę warstwy lipidowej filmu łzowego [21]. Ponadto w badaniu, w którym w leczeniu tylnego zapalenia brzegów powiek stosowano azytromycynę wraz z ciepłymi okładami, uzyskano większe złagodzenie objawów spowodowanych zatkaniem gruczołów Meiboma, zaburzeniem czynności wydzielniczej tych gruczołów oraz przekrwieniem powiek, a także objawów podmiotowych. Wyniki leczenia były lepsze niż w grupie chorych stosujących jedynie ciepłe okłady [22].

Podsumowanie

Długotrwały efekt poantybiotyczny, umożliwiający wygodne dawkowanie, a także dodatkowe właściwości przeciwwzapalne i immunomodulujące azytromycyny stanowią o jej atrakcyjności w leczeniu zapalnych schorzeń powierzchni oka. Dotychczasowe rejestracje azytromycyny dotyczą jedynie ropnego zapalenia spojówek i zapalenia spojówek w przebiegu jasklicy. Biorąc jednak pod uwagę wyniki badań oceniających farmakokinetykę leku w rogówce oraz w powiekach, można się spodziewać, że w przyszłości lek zostanie zarejestrowany również do leczenia schorzeń tych części oka. Coraz liczniejsze są zwłaszcza doniesienia o skuteczności miejscowo stosowanej azytromycyny w łagodzeniu objawów upośledzenia czynności gruczołów Meiboma. U chorych z takimi zaburzeniami wielu lekarzy wykorzystuje obecnie poza wskazaniami (off-label) dostępny na rynku preparat, przeznaczony do trzydni-

wego stosowania w zapaleniu bakteryjnym spojówek. Zastosowanie azytromycyny w tym schorzeniu będzie wymagało zmiany dotychczasowej postaci leku na taką, która umożliwi chorym jego proste i długotrwałe dawkowanie.

Piśmiennictwo

- 1 Washington JA, 2nd, Wilson WR. Erythromycin: a microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use (2). *Mayo Clin Proc* 1985; 60:271-278.
- 2 Girard AE, Girard D, English AR, et al. Pharmacokinetic and *in vivo* studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1948-1954.
- 3 Mutak S. Azalides from azithromycin to new azalide derivatives. *J Antibiot (Tokyo)* 2007;60:85-122.
- 4 Retsema J, Girard A, Schelkly W, et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1939-1947.
- 5 Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1056-1060.
- 6 Fuentes F, Izquierdo J, Martin MM, et al. Postantibiotic and sub-MIC effects of azithromycin and isepamicin against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:414-418.
- 7 Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, et al. *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:277-282.
- 8 Mandell GL, Coleman E. Uptake, transport, and delivery of antimicrobial agents by human polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1794-1798.
- 9 Kuehne JJ, Yu AL, Holland GN, et al. Corneal pharmacokinetics of topically applied azithromycin and clarithromycin. *Am J Ophthalmol* 2004;138: 547-553.
- 10 Akpek EK, Vittitow J, Verhoeven RS, et al. Ocular surface distribution and pharmacokinetics of a novel ophthalmic 1% azithromycin formulation. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:433-439.
- 11 Amar T, Caillaud T, Elena PP. Ocular pharmacokinetic study following single and multiple azithromycin administrations in pigmented rabbits. *Curr Eye Res* 2008;33:149-158.
- 12 Tabbara KF, Kotb AA, Hammouda EF, et al. Effects of dehydration on corneal tissue absorption of topical azithromycin in rabbits. *Curr Eye Res* 2005;30:915-918.
- 13 Murphy BS, Sundareshan V, Cory TJ, et al. Azithromycin alters macrophage phenotype. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:554-560.
- 14 Sugiyama K, Shirai R, Mukae H, et al. Differing effects of clarithromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2007;147:540-546.
- 15 Matsumura Y, Mitani A, Suga T, et al. Azithromycin May Inhibit Interleukin-8 Through the Suppression of Rac1 and a Nuclear Factor KappaB Pathway in KB Cells Stimulated With Lipopolysaccharide. *J Periodontol*. 2011.
- 16 Cheung PS, Si EC, Hosseini K. Anti-inflammatory activity of azithromycin as measured by its NF-kappaB, inhibitory activity. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:32-37.

- 17 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.
- 18 Sadrai Z, Hajrasouliha AR, Chauhan S, et al. Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:2525-2531.
- 19 Opitz DL, Tyler KF. Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis. *Clin Exp Optom* 2011;94:200-206.
- 20 Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea* 2010; 29:871-877.
- 21 Foulks GN, Borchman D, Yappert M, et al. Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea* 2010;29:781-788.
- 22 Luchs J. Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Adv Ther* 2008;25:858-870.