

# Protuupalno djelovanje azitromicina u respiratornim infekcijama

## *Anti-Inflammatory Action of Azithromycin in Respiratory Infections*

**ALEMKA MARKOTIĆ**

Odjel za znanstvena istraživanja, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“  
10000 Zagreb, Mirogojska 8

**SAŽETAK** Akutne respiratorne infekcije najčešće su infektivne bolesti i razlog najčešćih posjeta ordinacijama opće prakse. Za azitromicin je poznato da ima širok spektar djelovanja na većinu uzročnika pneumonija uključujući gram-pozitivne, gram-negativne i atipične mikroorganizme s dobrom kliničkom učinkovitošću pri peroralnoj primjeni, što omogućava ambulantno liječenje bolesnika mlađih od 65 godina bez kroničnih bolesti. Danas je poznato da azitromicin osim antimikrobnog ima i znatno imunomodulatorno i u okviru toga protuupalno djelovanje. Ovdje će biti prikazano u prvom redu potencijalno protuupalno djelovanje azitromicina u infekcijama respiratornog trakta.

**KLJUČNE RIJEČI:** azitromicin, infekcije respiratornog sustava, protuupalno djelovanje, upala, imunomodulacija

**SUMMARY** Acute respiratory infections are the most common infectious diseases and the most common reason for visiting a general practitioner clinic. Azithromycin is known to have a broad spectrum of action against most causes of pneumonia, including Gram-positive, Gram-negative and atypical microorganisms. Its clinical efficacy in oral administration is also good, which allows outpatient treatment of patients below 65 years of age and without chronic diseases. Today we know that in addition to antimicrobial, azithromycin also has significant immunomodulatory and anti-inflammatory properties. This article primarily focuses on its potential anti-inflammatory effects in respiratory tract infections.

**KEY WORDS:** azithromycin, respiratory tract infections, anti-inflammatory



Upala je popratni proces svih infekcija i ima važnu ulogu u imunopatogenetskim mehanizmima različitih akutnih i kroničnih zaraznih bolesti, pa tako i infekcija respiratornog sustava (1). Akutne respiratorne infekcije najčešće su infektivne bolesti i razlog najčešćih posjeta ordinacijama opće prakse. Infekcije gornjega respiratornog trakta najčešće su virusne etiologije i uglavnom ne zahtijevaju liječenje antibiotikom, dok su infekcije donjega respiratornog sustava češće bakterijske etiologije i potrebna je terapija antibiotikom. Nerijetko, međutim, postoje i situacije kad se na virusnu infekciju (npr. infekcija virusom influenza) nastavlja bakterijska infekcija donjih dišnih putova (npr. pneumonija uzrokovana *Streptococcus pneumoniae*) te obje infekcije djeluju sinergistički i pojačavaju upalne reakcije i imunopatogenetske mehanizme bolesti (2, 3). Za azitromicin je poznato da ima širok spektar djelovanja na većinu uzročnika pneumonija uključujući gram-pozitivne, gram-negativne i atipične mikroorganizme s dobrom kliničkom učinkovitošću pri peroralnoj primjeni, što omogućava



ambulantno liječenje bolesnika mlađih od 65 godina bez kroničnih bolesti (2). Danas je poznato da azitromicin osim antimikrobnog ima i znatno imunomodulatorno i u okviru toga protuupalno djelovanje (4–7). Ovdje će biti prikazano u prvom redu potencijalno protuupalno djelovanje azitromicina u infekcijama respiratornog trakta.

### Upalne imunoreakcije u infekcijama respiratornog trakta

U plućima i respiratornom sustavu u globalu odigravaju se važne interakcije između čimbenika iz okoliša i našeg tijela. Te interakcije uključuju s jedne strane prijenos različitih stimulusa iz okoliša prema našem tijelu, a s druge strane podržuje snažnih mehanizama obrane integriteta i homeostaze našeg tijela.

Anatomske zapreke gornjega dišnog sustava koje uključuju epitel, sluz i cilije sudjeluju u odstranjivanju većine čestica koje aerosolom dospiju do respiratornog sustava. Ako čestice ili mikroorganizmi uspiju proći anatomske zapreke

TABLICA 1. Imunoreakcije u upali i infekciji pluća

Zdrava pluća	Infekcija i upala
 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intaktna anatomska barijera (epitel, cilije, sluz)</li> <li>• Predominacija makrofaga u bronhoalveolarnom ispirku</li> <li>• Obilje nezrelih dendritičkih stanica sa slabom sposobnosti poticanja T-staničnog odgovora</li> <li>• Malen broj limfocita i ostalih upalnih stanica u parenhimu</li> <li>• Intaktni pneumociti tipa I i II</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oštećenje anatomske zapreke</li> <li>• Aktivacija obrambenih mehanizama prirodene i stečene imunosti</li> <li>• Aktivacija makrofaga, fagocitoza i produkcija proupalnih citokina i kemokina</li> <li>• Sudjelovanje makrofaga u procesu rezolucije oštećenog tkiva, lučenje faktora rasta, potencijalni razvoj fibroze</li> <li>• Sazrijevanje dendritičkih stanica, snažna antigenska prezentacija i poticanje adekvatnoga T-staničnog odgovora</li> <li>• T-pomoćničke CD4+ stanice tipa 1 (Th1) luče IFN-<math>\gamma</math> – snažan proupalni citokin – inhibira proliferaciju fibroblasta</li> <li>• Th2-pomoćnički T-limfociti luče citokine (IL-4, IL-5 i IL-13) koji potiču plućnu fibrozu.</li> <li>• Th17-stanice luče IL-17, snažan proupalni citokin koji privlači neutrofile na mjesto upale</li> <li>• Nakupljanje ostalih upalnih stanica (neutrofile, eozinofili, bazofili)</li> <li>• Plućne epitelne stanice luče proteine BAFF i APRIL koji utječu na sazrijevanje B-limfocita i njihovo „prekopčavanje“ na produkciju IgA</li> <li>• Oštećenje pneumocita tipa I i II, aktivacija NF-<math>\kappa</math>B i produkcija proupalnih citokina i kemokina</li> <li>• Uloga pneumocita tipa II kao progenitora pneumocita tipa I u procesu rezolucije upale i reparacije alveolarnog epitela</li> <li>• Uloga TLR-receptora (TLR1–6, 9) na plućnom epitelu u prepoznavanju patogena u okviru nespecifične imunosti</li> </ul>

gornjega respiratornog sustava, u obrambene mehanizme uključuju se čimbenici prirodene i stečene imunosti (1, 9).

U zdravih osoba, u bronhoalveolarnom ispirku prevladavaju makrofagi – važne stanice nespecifične imunosti. Oni djeluju kao snažni čistači različitih aktivnih ili inertnih čestica unesanih aerosolom te brojnih mikroorganizama koji se mogu prenijeti iz okoliša ili kapljičnim putem od druge osobe. Osim svoje velike uloge u „čišćenju“, koja se zbiva procesom fagocitoze, makrofagi su i snažne antigen-prezentirajuće stanice koje predaju različite antigene T-limfocitima. U plućima makrofagi se dijele na makrofage koji se nalaze u alveolama (alveolarni makrofagi) i makrofage koji se nalaze u intersticiju (intersticijski makrofagi). Alveolarni makrofagi snažni su fagociti, ali relativno slabe antigen-prezentirajuće stanice. Za razliku od

njih, intersticijski makrofagi imaju slabiju fagocitnu funkciju, ali bolju sposobnost prezentacije antigena T-limfocitima, a njihov se broj znatno povećava kod upalnih stanja. Nakon aktivacije oni luče znatnu količinu faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) i kemokina CCL2, koji mogu djelovati i autokrino i pojačavati aktivaciju i migraciju makrofaga na mjesto upale (infekcije). U fazi rezolucije upale i remodeliranja tkiva makrofagi luče faktore rasta kao što su: transformirajući faktor rasta beta (TGF- $\beta$ ), faktor rasta 1 sličan inzulinu (IGF-1), faktor rasta fibroblasta (FGF) i faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGF). Ovi faktori mogu dovesti do reparacije tkiva nakon infekcije i upale, ali i do razvoja plućne fibroze (1, 8–10).

U zdravim dišnim putovima nalazimo obilje dendritičkih stanica (DC) – najsnažnijih stanica koje prezentiraju antigen.

Nalaze se s bazolateralne strane epitelnih stanica, no one su većinom prisutne u nezrelom obliku sa slabijom sposobnosti poticanja naivnih T-stanica. Tijekom infekcije, međutim, dolazi do njihove aktivacije, sazrijevanja i migracije te sposobnosti poticanja snažnoga T-staničnog odgovora (1, 8–10).

U parenhimu zdravih pluća prisutan je malen broj limfocita, no nakon infekcije i stimulacije u regionalnome limfnom tkivu limfociti specifični za antigen migriraju u parenhim pluća sudjelujući u mehanizmima upale. Različiti podsetovi CD4+ T-limfocita mogu imati ulogu u imunopatogenezi plućne infekcije i upale. T-pomoćničke stanice tipa 1 (Th1) luče interferon gama (IFN- $\gamma$ ), koji je snažan proupalni citokin, ali i inhibira proliferaciju fibroblasta i na taj način smanjuje fibrozu. Suprotno tomu, Th2-pomoćnički T-limfociti luče citokine kao što su interleukin 4 (IL-4), IL-5 i IL-13 koji potiču plućnu fibrozu. Također nalazimo i Th17-stanice koje luče IL-17, snažan proupalni citokin koji privlači neutrofile na mjesto upale (1, 9, 10).

B-limfociti, zajedno s T-limfocitima, imaju ključnu ulogu u obrani od infekcije i sprječavanju razvoja upale. Na razvoj i sazrijevanje B-limfocita u plućima mogu utjecati proteini (BAFF i APRIL) koje luče plućne epitelne stanice, a djeluju na sazrijevanje i prekopčavanje B-limfocita prema produkciji imunoglobulina A (IgA) (1, 8, 9).

Kao što je već spomenuto, tijekom infekcije u plućima dolazi do nakupljanja ostalih upalnih stanica, u prvom redu neutrofila, a, ovisno o vrsti antigena, i eozinofila i bazofila, što sve pojačava upalne procese u plućima (1, 4–6, 9).

Tijekom infekcije dolazi i do oštećenja pneumocita i oslobađanja proupalnih citokina i kemokina koji uzrokuju znatnu migraciju i aktivaciju proupalnih stanica čija je glavna zadaća odstranjenje patogena. Alveolarni epitel sastoji se od dvije vrste alveolarnih epitelnih stanica: alveolarne stanice tipa I (pneumociti tipa I) koji prekrivaju 95–97% alveolarne površine te alveolarnih stanica tipa II (pneumociti tipa II) koji prekrivaju 3–5% alveolarne površine. Za pneumocite tipa II mislilo se da imaju glavnu ulogu u imunomodulatornom djelovanju pri upalnom odgovoru u plućima u smislu potenciranja upale oslobađanjem proupalnih citokina i kemokina i na taj način poticanja aktivacije i migracije proupalnih stanica. Osim toga ove stanice mogu služiti kao progenitorske stanice koje mogu migrirati i diferencirati se u pneumocite tipa I i na taj način ponovno uspostaviti intaktni alveolarni epitel u procesu rezolucije upale i reparacije tkiva. Danas se zna da pneumociti tipa I također imaju važnu ulogu u produkciji proupalnih citokina: IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , ali i nekih kemokina (npr. CCL21). Također, kao i pneumociti tipa II, mogu aktivirati nuklearni faktor kappa B (NF- $\kappa$ B) koji spada u porodicu transkripcijskih faktora važnih u stimulaciji produkcije proupalnih citokina i aktivaciji gena koji reguliraju upalni odgovor u različitim organima, tkivima i stanicama (7–9, 11).

Treba spomenuti i receptore slične Tollu (TLR), kao ključne komponente prirodene imunosti, koji su važna karika u imunoreakcijama pri infekciji respiratornog trakta. Većina TLR-a (TLR1–6, 9) nalazi se na respiratornom epitelu, gdje sudjeluju u nespecifičnom procesu prepoznavanja patogena koji uzrokuju infekcije respiratornog trakta (8–11). Osnovne imunoreakcije pri akutnoj infekciji i inflamaciji pluća prikazane su na slici 1.

## Mehanizmi protuupalnog djelovanja azitromicina

Iako ima sve više dokaza o protuupalnom i imunomodulatornom djelovanju azitromicina i ostalih makrolida, još je puno nepoznanica koje zahtijevaju sustavna bazična i klinička istraživanja o ovoj temi. Azitromicin može smanjiti upalne procese, pojačati odstranjivanje sluzi, prevenirati i reducirati stvaranje biofilma i pojačati ili prema potrebi reducirati pojedine imunoreakcije (4–7).

Postoje već ipak jasni dokazi da azitromicin može znatno djelovati na upalne procese modulacijom kemotaksije upalnih stanica, sintezom i produkcijom citokina i kemokina, ekspresijom adhezijskih molekula, produkcijom reaktivnih metabolita kisika i dušikova oksida (NO).

Danas poznajemo niz učinaka azitromicina i ostalih makrolida na različite stanice.

Jedno od vrlo važnih zapažanja jest da se azitromicin može akumulirati u makrofagima i neutrofilima u nekoliko stotina puta višim koncentracijama nego u izvanstaničnoj tekućini. Snažan učinak azitromicin ima i na makrofage mijenjajući funkciju fagocitoze modulacijom procesa kemotaksije, ali i samog akta fagocitoze te sposobnosti makrofaga u procesu ubijanja mikroorganizama s pomoću funkcije oksidativnog praska te djelovanjem na produkciju citokina i posljedičnu aktivaciju makrofaga (4–7). Azitromicin može sniziti produkciju proupalnih citokina koje luče aktivirani makrofagi (M1), ali i djelovati na sniženje aktivnosti M2-makrofaga zaduženih za rezoluciju upale i na taj način vjerojatno modulirati i proces fibroze. S druge strane azitromicin potiče u makrofagima produkciju IL-10 koji ima protuupalno djelovanje (4–8, 9).

Slično djeluje i na dendritičke stanice inhibirajući produkciju proupalnih citokina, ali i sposobnost antigenske prezentacije T-limfocitima.

Niz učinaka azitromicin i ostali makrolidi imaju na neutrofile: smanjuju produkciju proteaza, proupalnih citokina, kemokina i ekspresiju adhezijskih molekula utječući na taj način i na sposobnost migracije neutrofila. Poznato je da makrolidi inhibiraju nakupljanje neutrofila u plućnim alveolama, što se objašnjava njihovim inhibitornim učinkom na ekspresiju jedne od adhezijskih molekula, međustanične adhezijske molekule 1 (ICAM-1). Također azitromicin smanjuje oslobađanje kemoatraktanata za

TABLICA 2. Protuupalno djelovanje azitromicina

Učinak na kemotaksiju proupalnih stanica
Sposobnost nakupljanja u neutrofilima i makrofagima u znatno višim koncentracijama nego u ekstracelularnoj tekućini
Učinak na ekspresiju adhezijskih molekula
Učinak na produkciju reaktivnih metabolita kisika i dušikova oksida
Djelovanje na sintezu citokina i kemokina
Inhibicija produkcije proupalnih citokina (IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ ) djelovanjem na transkripcijski nuklearni faktor B (NF-kB) ili aktivator protein 1 (AP-1)

neutrofile, kao što je IL-8 i na taj način snižava potencijal kemotaksije i oksidativnog praska neutrofila, ali zato, kao i kinoloni, pojačava apoptozu (programiranu staničnu smrt) neutrofila. Degranulacija i oksidativni prasak ključni su mehanizmi kojima neutrofil kontroliraju inicijalnu fazu infekcije, ali na taj način i pridonose upalnom procesu i oštećenju tkiva. U nekim slučajevima, međutim, mogu i potaknuti aktivaciju i degranulaciju neaktiviranih neutrofila i na taj način pojačati imunoreakcije na pojedine patogene (4–8).

Poznati su i brojni učinci azitromicina na epitelne stanice. Kao i kod drugih ciljnih stanica i ovdje djeluju na smirivanje upale snižavanjem produkcije proupalnih citokina i kemokina, ekspresije adhezijskih molekula, kao i već spomenute produkcije sluzi. Međutim, potiču produkciju defenzina, molekula koje imaju široku mikrobicidnu aktivnost protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, mikobakterija, gljiva i virusa (1, 4–8).

Dokazano je za azitromicin da inhibira aktivnost NF-kB, što za rezultat ima smanjenu produkciju proupalnih citokina i kemokina (npr. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  i IL-8). Transkripcijski faktor NF-kB ključan je za transkripciju gena koji kodiraju niz proupalnih molekula koje sudjeluju u akutnim upalnim reakcijama kao što su: ICAM-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 itd. (4–8).

Kao što je upala splet kompleksnih mehanizama i imunoreakcija u kojem isti čimbenici u nekim situacijama mogu djelovati proupalno i protuupalno, tako je prema ograničenim spoznajama koje za sada imamo, uloga azitromicina u regulaciji upale kompleksna. U određenim situacijama, pri djelovanju na različite patogene i njihove interakcije s različitim stanicama, azitromicin često pokreće mehanizme koji inhibiraju i moduliraju upalne reakcije sprječavajući prekomjerno oštećenje tkiva, ali u nekim situacijama kada je potrebno potaknuti određene proupalne reakcije radi adekvatnog odgovora na infekciju pojedinim patogenima, čini se da može djelovati i proupalno. U svakom slučaju, buduća će istraživanja sigurno otkriti nove potencijale azitromicina i ostalih makrolida u modulaciji niza imunoreakcija, osobito onih koje su važni čimbenici upale.

Općeniti pregled mehanizama protuupalnog djelovanja azitromicina prikazan je u tablici 2.

## Kliničke studije i protuupalno djelovanje azitromicina u respiratornim infekcijama

Kao potvrdu prethodnih *in vitro* opservacija o potencijalu azitromicina da se ponaša kao „pametni lijek“ u određenim situacijama, ovisno o odgovarajućim imunoreakcijama na infekciju, navest ću primjer jedne studije koju je provela grupa hrvatskih autora. Prethodno je zapaženo da liječenje izvanbolnički stečene upale pluća azitromicinom i drugim makrolidima rezultira manjom stopom smrtnosti i kraćom hospitalizacijom u odnosu na ostale sheme koje uključuju kombiniranu terapiju ili monoterapiju drugim antibioticima (12,13). Studija koju su proveli naši istraživači u Hrvatskoj mogla bi dijelom objasniti ovakve rezultate liječenja. Ukupno 12 zdravih dobrovoljaca dobilo je trodnevnu terapiju azitromicinom 1 x 500 mg peroralno, a zatim je ispitivana *ex vivo* funkcija njihovih neutrofila i profil proupalnih citokina. Dobiveni su zanimljivi i intrigantni podaci, koji su pokazali da u početku terapije azitromicin potencira aktivaciju neutrofila omogućujući adekvatne imunoreakcije na akutnu infekciju bakterijama, a zatim u kasnijoj fazi postepeno smanjuje upalni odgovor u smislu smanjenja produkcije proupalnih citokina i poticanja apoptoze neutrofila nakon što su patogeni uništeni, vjerojatno radi smanjenja prekomjernog oštećenja tkiva čimbenicima upale (14). Druga studija ide u prilog ovoj opservaciji jer je pokazala da se apoptoza neutrofila tijekom upale pluća javlja tek nakon što su streptokoki svladani i uništeni te se tek nakon toga ovim mehanizmom pokušava smanjiti broj neutrofila na mjestu upale i infekcije i na taj način smanjiti oštećenje tkiva uzrokovano upalom i potencijalno prekomjernim nakupljanjem upalnih stanica, u ovom slučaju neutrofila (4,5).

Osim kliničkih istraživanja akutnih infekcija respiratornog trakta postoje studije i izvješća koja govore o pozitivnom imunomodulatornom učinku azitromicina i ostalih makrolida na neke kronične plućne bolesti, kao i infekcije i upalne procese koji se javljaju u takvih bolesnika (4, 5).

Stanovit pozitivan učinak pokazan je pri primjeni makrolida u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB), gdje je u pojedinim studijama pokazano da je primjena makrolida utjecala na smanjenje broja akutnih pogoršanja bolesti i lučenja raznih medijatora upale, ali ne

jasno i na plućnu funkciju mjerenu spirometrijski (5, 15).

U bolesnika s astmom zapažena su međutim stanovita poboljšanja funkcije pluća u smislu povećanja FEV1 i brža rezolucija simptoma u astmatičara u kojih su zabilježene infekcije atipičnim mikroorganizmima (npr. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*) te imunomodulatorno djelovanje na neutrofile (5, 7, 17, 18).

Poznata su danas i klinička istraživanja koja su ispitivala učinak azitromicina u liječenju cistične fibroze. Dugotrajna terapija azitromicinom u ovih bolesnika može djelovati na poboljšanje plućne funkcije u bolesnika s infekcijom *Pseudomonas aeruginosa*, povećanje FEV1 i kvalitete života. Danas se u algoritmima liječenja preporučuje liječenje azitromicinom u bolesnika s cističnom fibrozom i kolonizacijom s *P. aeruginosa*, gdje azitromicin djeluje na sintezu faktora virulencije, ali i na redukciju biofilma. Djelovanje makrolida ima sličan učinak i u bolesnika s difuznim panbronholitom, gdje makrolidi smanjuju produkciju sputuma koji je u ovoj bolesti obilan. Sličan učinak azitromicin ima i u prevenciji nakupljanja neutrofila u lumenu bronhiola i alveolama u bolesnika s obliterirajućim bronholitom nakon transplantacije pluća, gdje se rutinska primjena azitromicina u dozi od 1 x 250 mg tri puta na tjedan pokazala uspješnom u povećanju FEV1, kao i povećanju stope preživljavanja. Iako su studije koje upućuju na imunomodulatorno djelovanje makrolida u liječenju bronhiektazija malobrojne, svi prethodno navedeni protuupalni učinci, uključujući smanjenje produkcije sputuma, proupalnih čimbenika uključujući citokine i IL-8 i redukciju biofilma, zabilježeni su u navedenim studijama (5, 7, 19, 20).

Uvijek je intrigantno pitanje učinka azitromicina i samih makrolida na virusne infekcije, osobito infekcije respiratornog trakta. Nedavne studije, pogotovo one koje su bile povezane s pandemijskom gripom ili infekcijom H5N1 upućuju da je u osnovi patogenetskih mehanizama „citokinska oluja“ – ekstremna produkcija proupalnih citokina, što vodi prema letalnom ishodu s razvojem masivnoga plućnog edema, akutne teške bronhopneumonije, alveolarne hemoragije, reaktivne hemofagocitoze i akutnoga respiratornog distres

sindroma. Sad već postoje i studije u kojima je pokazano da bi mogla biti korisna kombinacija oseltamivira i makrolida u prevenciji sekundarne bakterijske infekcije u bolesnika s influencom tipa H1N1. Neka od nedavnih istraživanja pokazuju da makrolidi mogu interferirati s replikacijom virusa influence inhibirajući njihovu produkciju u inficiranim stanicama zbog inhibicije proteolize unutarstaničnog hema-glutina HA0 (21–23). Također je ne tako davno pokazano da je aktivirani put NF- $\kappa$ B glavni preduvjet za infekciju humanih stanica virusom influence. Stanice kod kojih je ta aktivnost snižena otporne su na infekciju virusima influence, ali postaju osjetljive nakon aktiviranja tog puta (24). Stoga je pitanje za buduća istraživanja koliko inhibitorno djelovanje azitromicina na put NF- $\kappa$ B može djelovati na sprječavanje infekcije respiratornog epitela virusima influence. Naravno, sva ova istraživanja koja se odnose na potencijalni imunomodulatorni učinak azitromicina i ostalih makrolida na virusne infekcije, u prvom redu infekcije virusima influence, treba za sada uzeti s velikim oprezom. Racionalna primjena azitromicina i ostalih makrolida prevenirat će stvaranje rezistencije na ove važne lijekove. U tom smislu, a imajući u vidu golem imunomodulatorni i protuupalni potencijal azitromicina i ostalih makrolida, u tijeku su i istraživanja različitih oblika makrolida kojima je odstranjena „antimikrobna komponenta“, radi sprječavanja razvoja rezistencije na makrolide.

## ZAKLJUČAK

Imunomodulatorno i protuupalno djelovanje azitromicina i ostalih makrolida na infekcije respiratornog trakta izazovno je područje budućeg istraživačkog i kliničkog rada. Kompleksni mehanizmi upale i snažno imunomodulatorno djelovanje azitromicina na upalne procese stavlja pred nas ozbiljan zadatak racionalne procjene i adekvatne primjene azitromicina, ne samo kao antimikrobnog lijeka nego i lijeka sa znatnim i korisnim imunomodulatornim djelovanjem.

## LITERATURA

- Gagro A. Obilježja imunoreakcija u respiratornim infekcijama. *Medicus* 2005;14:27–31.
- Kuzman I. Infekcije dišnog sustava: Najčešće bolesti čovjeka. *Medicus* 2005;14:19–26.
- Kuzman I, Puljiz I, Tudorić N. Liječenje pneumonija iz opće populacije. *Medicus* 2008;17:29–36.
- Parnham MJ. Immunomodulatory approaches to the treatment of infections. *Infektološki Glasnik* 2011; 31:15–27.
- Eraković Haber V. Makrolidi – više od antibiotika. *Infektološki Glasnik* 2011;31:29–39.
- Markotić A, Cvetko-Krajinović L. Protuupalno djelovanje antibiotika. *Infektološki Glasnik* 2011;31:41–48.
- Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I i sur. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:479–503.
- Didierlaurent A, Goulding J, Hussell T. The impact of successive infections on the lung microenvironment. *Immunology* 2007;122:457–65.
- Eddens T, Kolls JK. Host defenses against bacterial lower respiratory tract infection. *Curr Opin Immunol* 2012;24:424–30.

10. Chen K, Kolls JK. T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annu Rev Immunol* 2013;31:605–33.
11. Wong MH, Johnson MD. Differential response of primary alveolar type I and type II cells to LPS stimulation. *PLoS One* 2013;8:e55545.
12. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10–21.
13. Tessmer A, Welte T, Martus P i sur. Impact of intravenous {beta} lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1025–33.
14. Culić O, Ereaković V, Cepelak I i sur. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277–89.
15. He ZY, Ou LM, Zhang JQ i sur. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:445–52.
16. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782–8.
17. Rollins DR, Beuther DA, Martin RJ. Update on infection and antibiotics in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:67–73.
18. Sharma S, Jaffe A, Dixon G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2007;9:107–18.
19. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* 2011;81:75–87.
20. López-Boado YS, Rubin BK. Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:286–91.
21. Bermejo-Martin JF, Kelvin DJ, Eiros JM i sur. Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:159–61.
22. Miyamoto D, Hasegawa S, Sriwilajaroen N i sur. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol Pharm Bull* 2008;31:217–22.
23. Zhirnov O, Klwnk HD. Human influenza A viruses are proteolytically activated and do not induce apoptosis in CACO-2 cells. *Virology* 2003;313:198–212.
24. Nimmerjahn F, Dudziak D, Dirmeier U i sur. Active NF-kappaB signalling is a prerequisite for influenza virus infection. *J Gen Virol* 2004;85:2347–56.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Alemka Markotić, dr. med.  
Odjel za znanstvena istraživanja  
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“  
Mirogojska 8  
10000 Zagreb  
e-mail: alemka.markotic@bfm.hr  
alemka.markotic@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

23. 10. 2013.

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

2. 12. 2013.

