

Imunomodulatorni učinak azitromicina

Immunomodulatory Effect of Azithromycin

ALEMKA MARKOTIĆ

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Mirogojska 8

SAŽETAK _____ Azitromicin je antibiotik široka spektra djelovanja iz skupine makrolidnih antibiotika i ima snažno imunomodulatorno djelovanje. Bez obzira na zasad malen broj radova o ovom iznimno važnom svojstvu azitromicina, iz dostupne se literature lako razaznaje njegov potencijal imunomodulatornog djelovanja na razini stanica i tkiva te u različitim kliničkim entitetima, ponajprije u patologiji različitih akutnih i kroničnih respiratornih poremećaja i infekcija. Azitromicin se nakuplja u nizu stanica i djeluje imunomodulatorno na njih preko različitih imunskih mehanizama (epitelne stanice, fibroblasti, monociti/makrofagi, dendritičke stanice, NK-stanice, T-limfociti, neutrofil, mastociti, eozinofili). Ograničen broj kliničkih studija upućuje na imunomodulatorno djelovanje azitromicina u različitim infekcijama, u prvom redu respiratornim, a onda i infekcijama kože i potkožnog tkiva, spolno prenosivim bolestima i infekcijama te bolestima gastrointestinalnog trakta. Većina njih u svojim se zaključcima dijelom oslanja na različite kalkulacije o imunomodulatornom djelovanju azitromicina, bazirane na studijama in vitro ili ex vivo. Učinkovito antimikrobno djelovanje azitromicina na brojne mikroorganizme, udruženo s njegovim potentnim imunomodulatornim djelovanjem, čini ovaj lijek snažnim terapeutikom ne samo u akutnim nego i u kroničnim infekcijama, ali i u nekim kliničkim entitetima i kroničnim bolestima za koje nije dokazan infektivni uzročnik.

KLJUČNE RIJEČI: azitromicin, protuupalno djelovanje, upala, imunomodulacija

SUMMARY _____ Azithromycin is a broad-spectrum antibiotic from a group of macrolide antibiotics that has a strong immunomodulatory effect. Relatively few papers focusing on this extremely important property of azithromycin have been published so far. Nevertheless, available literature reveals its enormous potential for immunomodulatory effect at the cell and tissue level and in various clinical entities, primarily in the pathology of various acute and chronic respiratory disorders and infections. Accumulating within a whole string of cells, azithromycin uses different immune mechanisms (epithelial cells, fibroblasts, monocytes/macrophages, dendritic cells, NK cells, T lymphocytes, neutrophils, mast cells, eosinophils) to exert its immunomodulatory effect. A limited number of clinical studies indicate the immunomodulatory effect of azithromycin in various infections, primarily respiratory infections, as well as in skin and subcutaneous tissue infections, sexually transmitted diseases and gastrointestinal infections and diseases. In most of these studies, conclusions regarding the immunomodulatory effect of azithromycin are, in part, based on various calculations supported by in vitro or ex vivo studies. Given its effective antimicrobial activity against numerous microorganisms, together with its potent immunomodulatory effect, azithromycin is an effective therapeutic drug indicated for the treatment of both acute and chronic infections, as well as certain clinical entities and chronic diseases for which no infectious agent has been proven.

KEY WORDS: azithromycin, anti-inflammatory effect, inflammation, immunomodulation



Uvod

Nakon što je Plivin istraživački tim otkrio u Zagrebu 1980. g. azitromicin Hrvatska je postala jedna od devet zemalja u svijetu koja je imala svoj originalni antibiotik (1, 2). Azitromicin je antibiotik široka spektra djelovanja, prvi predstavnik nove podskupine makrolidnih antibiotika nazvane azalidi, a djeluje tako da sprječava sintezu bakterijskih proteina i sposobnost bakterije da raste i da se razmnožava (3). Znatan učinak može imati i na ekspresiju faktora virulencije *P. aeruginosa* te na stvaranje biofilma, koji otežava eradikaciju ovog patogena u brojnim, osobito bolničkim infekcijama (4). Azitromicin se rabi za liječenje niza različitih infekcija prikazanih na slici 1. (5). Iako je danas antimikrobni potencijal azitromicina dobro poznat i istražen, njegov drugi, iznimno važan potencijal imunomodulatornog djelovanja velikim je dijelom još nepoznat. Ako pretražujemo jedan od najvećih pretraživa-

ča biomedicinske literature, PubMed, vidjet ćemo da se samo 2,3% od ukupnog znanja o azitromicinu odnosi na relevantne informacije o njegovu imunomodulatornom djelovanju (6).

Bez obzira na zasad malen broj radova o ovom iznimno važnom svojstvu azitromicina, iz dostupne se literature lako razaznaje njegov potencijal imunomodulatornog djelovanja na razini stanica i tkiva te u različitim kliničkim entitetima, ponajprije u patologiji različitih akutnih i kroničnih respiratornih poremećaja i infekcija.

Imunomodulatorni učinak azitromicina na razini tkiva i stanica

Poznata su farmakokinetička svojstva azitromicina u pogledu niskih koncentracija u serumu i visokih koncentracija u tkivima, osobito u fagocitnim stanicama, te produljenog poluživota, što ga čini lijekom prihvatljivim za bolesnike s doziranjem

SLIKA 1. Uloga azitromicina u liječenju infekcija



jedanput na dan tijekom tri do pet dana (3, 7).

Azitromicin se nakuplja u nizu stanica gdje ima različita imunomodulatorna svojstva prikazana na tablici 1.

Azitromicin ima snažan imunomodulatorni učinak na epitelne stanice, osobito respiratornog sustava djelujući na smirivanje upalnih procesa inhibicijom produkcije različitih proupalnih citokina i kemokina te ekspresiju adhezijskih molekula (8). Također, pokazan je njegov znatan učinak na smanjenje produkcije sluzi inhibicijom produkcije mucina5AC (9 – 10). Potiče i redukciju apoptoze epitelnih stanica dišnih putova moduliranjem omjera Bax/Bcl-2 i inhibicijom razine Caspase-3 u epitelu dišnih putova (11). Osim što inducira produkciju defenzina koji djeluju mikrobicidno protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, pokazuje i antivirusna svojstva u epitelnim stanicama dišnog sustava (12 – 17). Također, pogoduje pojačanoj produkciji IL-8 (najjači kemoatraktant za neutrofile) pri infekciji bronhalnog epitela s *P. aeruginosa* (18). Azitromicin inhibira produkciju i ekspresiju mRNK limfopoeitina timusne strome (TSLP) u normalnim ljudskim bronhijalnim epitelnim stanicama. TSLP je citokin važan za sazrijevanje T-limfocita aktivacijom i maturacijom dendritičkih stanica, osobito Langerhansovih (19).

Humani fibroblasti pokazali su se kao važan rezervoar azitromicina u tkivu, a osobito je istaknuta njihova uloga transporta azitromicina prema fagocitnim stanicama. S obzirom na njihovu znatnu površinu te mogućnost produkcije različitih citokina i kemokina, sigurno imaju veliku ulogu u upalnim procesima i procesima fibroze te bi azitromicin mogao imati znatan imunomodulatorni učinak na ove stanice, osobito plućne fibroblaste, o čemu se još vrlo malo zna (20 – 21). Poznato je i njegovo potencijalno imunomodulatorno djelovanje na proces fibroze u cističnoj fibrozi (22), a zabilježeno je i protuupal-

no djelovanje u gingivalnim fibroblastima (supresija IL-6, IL-8, CCL-2). Visoke koncentracije azitromicina detektirane su i u kožnim fibroblastima tri sata nakon primjene (10 µg/mg), s progresivnim nakupljanjem tijekom tri dana. Protuupalno djelovanje u gingivalnim fibroblastima upućuje na moguću pozitivnu ulogu azitromicina u liječenju periodontitisa (23).

Jedna od najvažnijih značajka za njegovo imunomodulatorno djelovanje sigurno jest sposobnost nakupljanja azitromicina u makrofagima i neutrofilima u nekoliko stotina puta višim koncentracijama nego u izvanstaničnoj tekućini. Brže se nakuplja u visokim koncentracijama u monocitima i polimorfonuklearima nego u alveolarnim makrofagima, ali je njegova finalna koncentracija u alveolarnim makrofagima viša. Imunomodulatorni učinci azitromicina povezani su i s indukcijom alternativnih i regulatornih značajka aktivacije makrofaga i promjenom stanične kompartmentalizacije tijekom infekcije (24 – 25). Funkciju fagocitoze može modulirati utječući na procese kemotaksije, akt fagocitoze, ali i preko oksidativnog praska u procesu ubijanja mikroorganizama te djelovanjem na produkciju citokina i kemokina, koji utječu na aktivaciju makrofaga (13 – 16). Pokazano je da azitromicin može inhibirati produkciju proupalnih citokina koje luče aktivirani makrofagi M1, ali isto tako i smanjiti aktivnost makrofaga M2 zaduženih za smirivanje upale i modulaciju procesa fibroze. Posljednja su istraživanja pokazala da azitromicin modulira klasičnu aktivaciju humanih monocita inhibiranjem signala posredovanih s pomoću TLR4 i mogućim učincima na lizosomsku funkciju te generiranjem posebnog profila, koji se razlikuje od do sada opisanih fenotipova monocita/makrofaga (M1 i M2). Pokazano je da može inhibirati ekspresiju gena i oslobađanje markera makrofaga M1 (CCR7, CXCL11 i IL-12p70), ali i pojačavati ekspresiju CCL2, bez promjena u TNF-α ili IL-6 te

pojačavati ekspresiju gena i/ili oslobađanje markera makrofaga M2 (IL-10 i CCL18) i panmonocitnog markera CD163, dok inhibira ekspresiju CCL22 (26 – 30). Poznato je, međutim, da azitromicin potiče u makrofagima i produkciju IL-10 koji ima protuupalno djelovanje. Azitromicin inhibira i upalni proces u plućima uzrokovan nakupljanjem neutrofila inhibicijom produkcije GM-CSF i IL-1 β u alveolarnim makrofagima (13 – 17, 31).

Na dendritičke stanice (DC) azitromicin djeluje inhibirajući produkciju proupalnih citokina, ali i sposobnost antigenske prezentacije T-limfocitima. Smanjuje ekspresiju CD80, CD86, HLA-DR i produkciju IL-6, IL-10, IL-12 i TNF- α , a pojačava i endocitozu i ekspresiju TLR2, TLR4 i TLR9 u dendritičkim stanicama stimuliranim LPS-om. Nedavno je pokazano da azitromicin modulira diferencijaciju DC-a iz krvnih monocita prema fenotipu iA-DC, popraćenu poboljšanjem procesa fagocitoze i eferocitoze. Također, modificira sazrijevanje DC-a inducirano LPS-om smanjivanjem ekspresije površinskih molekula potrebnih za aktiviranje T-limfocita i povećanjem proizvodnje IL-10 (32 – 34).

Samo jedna studija za sada dokazuje imunomodulatorni učinak azitromicina na prirodno ubilačke stanice (NK-stanice). U toj je studiji pokazano da azitromicin smanjuje citotoksičnost NK-stanica i suprimira produkciju citokina IFN- γ i TNF- α (35). NK-stanice kontroliraju tumore i stanice inficirane virusom oslobađajući citotoksične granule i proupalne citokine kao što su IFN- γ i TNF- α , koji sinergistički povećavaju citotoksičnost NK-stanica putem pojačanja ekspresije ICAM-1 ovisnog o NF- κ B u ciljnim stanicama (36).

Većina spoznaja o imunomodulatornom učinku azitromicina odnosi se na elemente nespecifične imunosti. Iako nema puno podataka o imunomodulatornom učinku na stanice specifične imunosti, pokazano je imunosupresivno djelovanje azitromicina na CD4+ T-limfocite inhibicijom aktivnosti kinaze mTOR, supresijom proliferacije T-limfocita i produkcijom citokina te ekspanzijom regulatornih (Treg) T-limfocita uz selektivnu regulaciju Th2 odgovora u kasnoj fazi preosjetljivosti (37, 38). Važnu bi ulogu mogao imati i u bolesnika s transplantiranim plućima jer je pokazano smanjenje upalnih procesa uzrokovanih nakupljanjem limfocita u dišnim putovima nakon transplantacije pluća (39, 40).

Važan učinak azitromicin ima i na neutrofile. Osim već gore spomenutih učinaka, azitromicin također može imati važnu ulogu u bolesnika s transplantiranim plućima jer smanjuje nakupljanje neutrofila u dišnim putovima, možda zbog inhibitornog učinka na ekspresiju međustanične adhezijske molekule-1 (ICAM-1). Kao što je već spomenuto, azitromicin smanjuje produkciju IL-8 i tako smanjuje potencijal kemotaksije i oksidativnog praska neutrofila, ali zato, kao i kinoloni, pojačava apoptozu (programiranu staničnu smrt) neutrofila (8, 15, 41).

Gotovo da nema podataka o eventualnoj ulozi azitromicina na eozinofile i mastocite. U pokusu *in vivo* pokazano je da azitromicin reducira broj mastocita i sprječava njihovu degranulaciju te snižava razinu IL-4 u potkožnom tkivu uha u kasnoj fazi preosjetljivosti (38). Također, najnovije istraživanje upućuje na to da azitromicin može reducirati akutne egzacerbacije astme u odraslih s perzistentnom eozinofilnom astmom (42). Općenito, na razini spomenutih stanica protuupalno djelovanje azitromicina vjerojatno se manifestira kao rezultat njegova poznatog svojstva u inhibiciji aktivnosti NF- κ B te posljedičnog smanjenja produkcije proupalnih citokina i kemokina (npr., IL-1, IL-6, TNF- α i IL-8) (8, 13 – 16, 43).

Imunomodulatorni učinak azitromicina u infektivnim stanjima i nekim kroničnim bolestima u kliničkoj praksi

Ograničen broj kliničkih studija upućuje na imunomodulatorno djelovanje azitromicina u različitim infekcijama, u prvom redu respiratornim, a onda i infekcijama kože i potkožnog tkiva, spolno prenosivim bolestima i infekcijama te bolestima gastrointestinalnog trakta.

Infekcije gornjega respiratornog trakta najčešće su uzrokovane virusima i redovito ne nalažu liječenje antibiotikom, dok su infekcije donjega respiratornog trakta često uzrokovane bakterijama i potrebna je antibiotska terapija pri njihovu liječenju. Azitromicin ima širok spektar djelovanja na većinu mikroorganizama koji uzrokuju pneumonije uključujući gram-pozitivne, gram-negativne i atipične mikroorganizme s dobrom kliničkom učinkovitošću pri peroralnoj primjeni (44). Pritom većina liječnika u procjeni učinkovitosti azitromicina zanemaruje njegova imunomodulatorna svojstva.

Studija koju su proveli hrvatski istraživači pokazuje jasno i imunomodulatorni potencijal azitromicina pri liječenju pneumonija. Dvanaest zdravih dobrovoljaca dobilo je trodnevnu terapiju azitromicinom 1 \times 500 mg peroralno. Nakon toga su analizirane funkcija *ex vivo* njihovih neutrofila i produkcija proupalnih citokina. Pokazano je da inicijalno u terapiji azitromicin potencira aktivaciju neutrofila kao prikladan odgovor na akutnu infekciju bakterijama, a zatim u kasnijoj fazi postupno suprimira inflamatorni odgovor smanjenjem produkcije proupalnih citokina i poticanjem apoptoze neutrofila, nakon što su patogeni uništeni. Ovi mehanizmi vjerojatno imaju kao cilj redukciju dodatnog oštećenja tkiva proupalnim čimbenicima (45). Slična klinička opservacija pokazuje apoptozu neutrofila tijekom upale pluća, ali tek nakon što su streptokoki svladani. Tim mehanizmom vjerojatno se pokušava smanjiti broj neutrofila na mjestu upale i infekcije i posljedično smanjiti ili spriječiti oštećenje tkiva uzrokovano upalom i nakupljanjem upalnih stanica (13, 14).

Osim kliničkih istraživanja akutnih infekcija respiratornog trakta, danas postoje dokazi i o imunomodulatornom učinku

azitromicina u nekim kroničnim plućnim bolestima i pratećim infekcijama (13 – 15).

Stanovit pozitivan učinak pokazan je pri primjeni azitromicina u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), i to smanjenjem broja akutnih pogoršanja bolesti i lučenja raznih medijatora upale: imunomodulatornog djelovanja na neutrofile u bolesnika s astmom, liječenja cistične fibroze gdje dugotrajna terapija azitromicinom u ovih bolesnika može djelovati na poboljšanje plućne funkcije u bolesnika s infekcijom *Pseudomonas aeruginosa* i na redukciju biofilma, liječenja bolesnika s difuznim panbronholitom gdje azitromicin smanjuje produkciju mukusa, prevencije nakupljanja neutrofila u lumenu bronhiola i alveolama u bolesnika s obliterirajućim bronhilitom nakon transplantacije pluća, smanjenja produkcije sputuma, proupalnih čimbenika uključujući citokine i IL-8 i redukciju biofilma u bolesnika s bronhiektazijama (8). Neka istraživanja pokazuju da makrolidi mogu interferirati s replikacijom virusa influence inhibirajući njihovu produkciju u inficiranim stanicama zbog inhibicije proteolize unutarstaničnog hemaglutinina HAO (46 – 48). Azitromicin bi mogao imati trostruku ulogu u liječenju i rješavanju parodontnih bolesti: suzbijanju parodontopatogena, protuupalnoj aktivnosti i cijeljenju održavanjem niskih razina u makrofagima i fibroblastima tijekom dužeg vremena u parodontalnim tkivima (49).

Neke od kožnih infekcija, ali i upalnih bolesti kože za koje nije dokazana infektivna etiologija, liječe se s više ili manje uspjeha makrolidima, u prvom redu azitromicinom. Lajmska boreliozu u svojoj patogenezi uključuje ne samo bakterijsku infekciju već i kompleksne elemente imunskog odgovora (50). Iako za sada ne postoje kliničke studije o imunomodulatornom djelovanju azitromicina u lajmskoj bolesti, osobito njezinu prvom stadiju, sigurno je da bi spoznaje iz komparativnih studija s drugim oblicima liječenja, npr., penicilinom ili doksiciklinom (koji i sam ima imunomodulatorna svojstva), znatno pridonijele mogućem učinkovitijem liječenju ove bolesti azitromicinom. Potkožno tkivo bogato je stanicama imunskog sustava, s posebnim naglaskom na Langerhansove stanice kože, koje imaju važnu ulogu u kožnim alergijskim bolestima, virusnim i bakterijskim kožnim bolestima, transplantacijskim bolestima (engl. *graft-versus-host disease* – GVHD) i malignim bolestima (51); sigurno su važne ciljane stanice u imunomodulatornom djelovanju azitromicina. Takve kliničke studije, kad bi bile provedene, mogle bi dodatno procijeniti korisnost makrolida u drugim upalnim bolestima, uključujući poremećaje kože i kose kao što su rozaceja, psorijaza, *Pytirisia rosea*, alopecija areata, bulozni pemfigoid i lihenoidna pitirijaza (52).

Azitromicin je u gastrointestinalnim bolestima našao važnu ulogu u eradikaciji *Helicobacter pylori* (53). Perzistentna infekcija ovim uzročnikom izaziva gastritis, peptički ulkus i također je snažno povezana s razvojem raka želuca. Unatoč

indukciji elemenata prirodene i stečene imunosti u zaraženih osoba organizam nije u stanju eliminirati bakterije. *H. pylori* uspješno izbjegava elemente prirodene i stečene imunosti, rabi želučane epitelne stanice kao medijator preko kojeg manipulira T-limfocitnim odgovorom i koristi se čimbenicima virulencije da bi izbjegao prilagodljive imunodne odgovore T-limfocita i uspostavio trajnu infekciju (54). Iako je za ovu indikaciju već dulje vrijeme u upotrebi, za sada nema radova koji bi opisivali imunomodulatorno djelovanje azitromicina u eradikaciji *H. pylori*, a valja pretpostaviti da bi svoj učinak mogao imati i na imunomodulaciju želučanog epitela i na antigensku prezentaciju.

Sindrom prostatitisa česta je bolest i treba ga u muškaraca razlikovati od infekcija donjeg urinarnog trakta. Može se prezentirati kao akutna ili kronična bakterijska infekcija. Uobičajeni uzročnici kroničnoga bakterijskog prostatitisa jesu: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus*. Sindrom prostatitisa mogu uzrokovati i takozvani neuobičajeni, rijetki uzročnici prostatitisa kao što su: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, kao i neki virusi.

Akutna upala sastoji se od slijeda dinamičnih procesa, vaskularnih, neuroloških, humoralnih i celularnih, koji se zbivaju lokalno, na mjestu oštećenja tkiva, a nastaju gotovo pri svakoj imunoreakciji. Kronična upala, pa tako i upala kroničnog prostatitisa može biti nastavak akutne upale ili rezultat perzistencije različitih mikroorganizama. Kronične infekcije odlikuju se ovim značajkama: uključuje infiltraciju mononuklearnim upalnim stanicama u 24 – 48 h (makrofagi, plazma-stanice, limfociti, u određenim slučajevima i eozinofili). Nerijetko u kroničnoj upali bilježimo proliferaciju fibroblasta i malih krvnih žila (angiogeneza) te često može rezultirati fibrozom i oštećenjem tkiva i posljedičnim gubitkom funkcije (55).

Iako se azitromicin već dulje vrijeme pokazivao učinkovitim u liječenju kroničnog prostatitisa uzrokovanog klamidijama, nema podataka o njegovu imunomodulatornom svojstvu u liječenju ovog entiteta. Također su ograničeni podaci o imunoreakcijama koje se zbivaju u kroničnom prostatitisu. Moguća uloga TLR-a u imunoreakcijama tijekom prostatitisa uzrokovanog klamidijama upućuje na to da bi ove molekule mogle biti i ciljane za modulaciju imunskog odgovora u kroničnom prostatitisu (55). Iako klamidije uzrokuju povremeno prostatitis, gotovo da nema važnijih podataka o imunopatogenetskim mehanizmima prostatitisa uzrokovanog ovim patogenima. U spomenutom istraživanju analizirane su imunoreakcije nakon infekcije epitelnih stanica prostate *Chlamydia muridarum*. Nakon infekcije stanica zabilježena je povećana ekspresija različitih citokina i kemokina odgovornih za regrutaciju i lokalnu aktivaciju upalnih stanica. U navedenoj studiji

TABLICA 1. Imunomodulatorni učinak azitromicina u stanicama

Stanice	Imunomodulatorni učinak	Literatura
Epitelne	<p>Znatan potencijal za redukciju apoptoze epitelnih stanica dišnih putova moduliranjem neravnoteže omjera Bax/Bcl-2 i inhibicijom razine Caspase-3 u epitelu dišnih putova.</p> <p>Antivirusna svojstva u ljudskim bronhijalnim epitelnim stanicama.</p> <p>Pretretman azitromicinom bronhijalnih epitelnih stanica iz bolesnika s cističnom fibrozom reducira replikaciju rinovirusa u stanicama, vj. amplifikacijom antivirusnog odgovora posredovanog interferonom.</p> <p>Inhibira produkciju mucina5AC supresijom fosforilacije ERK/JNK i nuklearne translokacije NF-κB – potencijalna uloga u liječenju VAP-ova uzrokovanih s <i>Acinetobacter baumannii</i>.</p> <p>Inducira produkciju IL-8 u pretretiranim humanim bronhijalnim epitelnim stanicama inficiranim s <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Inhibira produkciju i ekspresiju mRNK limfopoetina timusne strome u normalnim ljudskim bronhijalnim epitelnim stanicama.</p>	<p>Yamada K i sur. (9)</p> <p>Shimizu T i sur. (10)</p> <p>Liu Y i sur. (11)</p> <p>Fan L i sur. (18)</p> <p>Zhu C i sur. (19)</p> <p>Parnham MJ i sur. (60)</p>
Fibroblasti	<p>Rezervoar azitromicina u tkivu.</p> <p>Prijenos azitromicina prema fagocitnim stanicama.</p> <p>Protuupalno djelovanje u gingivalnim fibroblastima (supresija IL-6, IL-8, CCL-2).</p> <p>Potencijalno imunomodulatorno djelovanje na proces fibroze u cističnoj fibrozi.</p>	<p>Gladue RP i sur. (20)</p> <p>McDonald PJ i sur. (21)</p> <p>Cory TJ i sur. (22)</p> <p>Doyle CJ i sur. (23)</p>
Monociti/ Makrofagi	<p>Brže se nakuplja u visokim koncentracijama u monocitima nego u alveolarnim makrofagima, ali je finalna koncentracija u alveolarnim makrofagima viša.</p> <p>Imunomodulatorni učinci azitromicina povezani su s indukcijom alternativnih i regulatornih značajka aktivacije makrofaga i promjenom stanične kompartmentalizacije tijekom infekcije.</p> <p>Inhibiraju upalni proces u plućima uzrokovan nakupljanjem neutrofila inhibicijom produkcije GM-CSF i IL-1β u alveolarnim makrofagima.</p> <p>Modulira klasičnu aktivaciju humanih monocita inhibiranjem signala posredovanih TLR4 i mogućim učincima na lizosomsku funkciju te generiranjem posebnog profila, koji se razlikuje od do sada opisanih fenotipova monocita/makrofaga.</p> <p>Inhibira ekspresiju gena i oslobađanje markera makrofaga M1 (CCR7, CXCL11 i IL-12p70), ali pojačava ekspresiju CCL2, bez promjena u TNF-α ili IL-6 te pojačava ekspresiju gena i/ili oslobađanje markera makrofaga M2 (IL-10 i CCL18) i panmonocitnog markera CD163, a inhibira ekspresiju CCL22.</p>	<p>Wildfeuer A i sur. (24)</p> <p>Wildfeuer A i sur. (25)</p> <p>Olsen KM i sur. (26)</p> <p>Fietta A i sur. (27)</p> <p>Bosnar M i sur. (28)</p> <p>Feola DJ i sur. (29)</p> <p>Vrančić M i sur. (30)</p>
Dendritičke stanice (DC)	<p>Snižava ekspresiju CD80, CD86, HLA-DR i produkciju IL-6, IL-10, IL-12 i TNF-α, a pojačava endocitozu i ekspresiju TLR2, TLR4 i TLR9 u DC-ima stimuliranim LPS-om.</p> <p>Modulira diferencijaciju DC-a iz krvnih monocita, prema fenotipu iA-DC, popraćenu poboljšanjem procesa fagocitoze i eferocitoze. Također modificira sazrijevanje DC-a inducirano LPS-om smanjivanjem ekspresije površinskih molekula potrebnih za aktiviranje T-limfocita, povećanjem proizvodnje IL-10.</p>	<p>Lin SJ i sur. (32)</p> <p>Polanec DS i sur. (33)</p> <p>Iwamoto S i sur. (34)</p>
NK-stanice	<p>Snižava citotoksičnost NK-stanica i suprimira produkciju citokina (IFN-γ, TNF-α).</p>	<p>Lin SJ i sur. (35)</p>
T-limfociti	<p>Imunosupresivno djelovanje na CD4+ T-limfocite inhibicijom aktivnosti kinaze mTOR.</p> <p>Supresija proliferacije T-limfocita i produkcije citokina te ekspanzija regulatornih (Treg) T-limfocita.</p> <p>Selektivna regulacija Th2-odgovora u kasnoj fazi preosjetljivosti.</p> <p>Smanjuje upalne procese uzrokovane nakupljanjem limfocita u dišnim putovima nakon transplantacije pluća.</p>	<p>Ratzinger F i sur. (37)</p> <p>Ivetić Tkalčević V i sur. (38)</p> <p>Radhakrishnan SV i sur. (39)</p> <p>Vos R i sur. (40)</p>
Neutrofili	<p>Smanjuje nakupljanje neutrofila u dišnim putovima i može prevenirati disfunkciju transplantata u bolesnika s transplantiranim plućima.</p>	<p>Vandermeulen E i sur. (41)</p>
Eozinofili	<p>Redukcija egzacerbacija astme u odraslih s perzistentnom eozinofilnom astmom.</p>	<p>Gibson PG i sur. (42)</p>
Mastociti	<p>Redukcija broja i degranulacije mastocita te razine IL-4 u potkožnom tkivu uha u kasnoj fazi preosjetljivosti.</p>	<p>Ivetić Tkalčević V i sur. (38)</p>

mTOR – engl. *mammalian target of rapamycin*; LPS – lipopolisaharid; VAP – engl. *ventilator-associated pneumonia*; DC – dendritičke stanice; IL – interleukin; IFN – interferon, TNF – faktor tumorske nekroze; NK-stanice – prirodno ubilačke stanice; GM-CSF – granulocitno-makrofagni faktor stimulacije kolonija

(55) epitelne stanice prostate eksprimirale su i znatnu razinu TLR4, TLR2, CD14 i adaptorske molekule MyD88 (engl. *Myeloid differentiation primary response gene 88*) za koju je pokazano da stupa u interakciju s TLR4. MyD88 specifično je detektirana u blizini bakterijskih inkluzija, što sugerira i posljedičnu unutarstaničnu aktivaciju TLR-a i signalnu kaskadu kao odgovor na infekciju klamidijama. Imajući u vidu imunomodulatorni učinak azitromicina na epitelne stanice općenito, ali i na pojedine TLR-e, valja pretpostaviti da bi kliničke studije o ovoj temi mogle dati nove informacije o liječenju kroničnog prostatitisa azitromicinom s obzirom na njegov antimikrobni, ali i imunomodulatorni učinak. Dodatno, učinkovitost njegova djelovanja na biofilm, koji se nerijetko javlja u bolesnika s kroničnim prostatitisom, indirektno se može pretpostaviti iz nekoliko studija u kojima je provedeno liječenje kombinacijom kinolona i azitromicina (56).

U bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom, sindromom kronične pelvične boli, ali i asimptomatskim upalnim prostatitisom pokazane su povišene razine IL-8 u eksprimatu prostate (57). Daljnja istraživanja uloge različitih citokina i kemokina pokazala su da bi IL-8, mjeren u ejakulatu bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa, mogao biti među najboljim prediktivnim nespecifičnim markerima razvoja kronične upale. Osim IL-8, u ejakulatu bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa nađene su znatno povišene vrijednosti niza drugih citokina: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p50 i kemokina: CCL1, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22 (58). U studiji Paulisa i suradnika pokazane su također povišene vrijednosti IL-6 i IL-8 u ejakulatu i eksprimatu prostate u bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa, kao i njihova

korelacija sa simptomima prostatitisa (57, 58). Osim spomenutih citokina, u studiji Millera i suradnika (59) nađene su povišene vrijednosti IFN- γ , IL-2 i IL-10 u ejakulatu bolesnika sa sindromom kronične pelvične boli, gdje je IL-10 pozitivno korelirao s jačinom bolnosti (59). Za većinu ovdje opisanih citokina i kemokina poznato je da mogu biti suprimirani ili inducirani djelovanjem azitromicina i drugih makrolida. Osobit naglasak treba staviti na IL-8, čiju razinu u različitim stanjima i kliničkim entitetima azitromicin može povisivati i snižavati. IL-8 najpotentniji je kemoatraktant za neutrofile te bi stoga klinička istraživanja imunomodulatornog učinka azitromicina u prostatitisima s obzirom na njegovo djelovanje na IL-8 mogla dati zanimljive i korisne podatke (56, 60).

Zaključak

Učinkovito antimikrobno djelovanje azitromicina na brojne mikroorganizme, udruženo s njegovim imunomodulatornim djelovanjem, čini ovaj lijek snažnim terapeutikom ne samo u akutnim nego i u kroničnim infekcijama, ali i u nekim kliničkim entitetima i kroničnim bolestima za koje nije dokazan infektivni uzročnik. Kompleksni mehanizmi akutne i kronične upale, udruženi s akutnim i kroničnim infekcijama te imunomodulatorno djelovanje azitromicina na upalne procese stavlja pred nas ozbiljan zadatak provođenja prikladnih kliničkih ispitivanja da bi se omogućile racionalna procjena i adekvatna primjena azitromicina, ne samo kao antimikrobnog lijeka nego i lijeka sa znatnim i korisnim imunomodulatornim djelovanjem u različitim infekcijama, kao i u brojnim kroničnim bolestima s pratećim infekcijama ili bez njih.

LITERATURA

1. Kolumbić Lakoš A. Riječ urednice. *Medicus* 2008;17:3.
2. Banić Tomišić Z. Priča o azitromicinu. *Kem Ind* 2011;60:603–17.
3. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992;44:750–99.
4. Stellari F, Bergamini G, Sandri A i sur. In vivo imaging of the lung inflammatory response to *Pseudomonas aeruginosa* and its modulation by azithromycin. *J Transl Med* 2015;13:251. DOI: 10.1186/s12967-015-0615-9.
5. Bakheit AH, Al-Hadiya BM, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* 2014;39:1–40. DOI: 10.1016/B978-0-12-800173-8.00001-5.
6. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=AZYTHROMYCIN+AND+IMMUNE>. Datum pristupa: 1. 10. 2019.
7. Liu P, Allaudeen H, Chandra R i sur. Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:103–9. DOI: 10.1128/AAC.00852-06.
8. Markotić A. Protuupalno djelovanje azitromicina u respiratornim infekcijama. *Medicus* 2014;23:63–8.
9. Yamada K, Morinaga Y, Yanagihara K i sur. Azithromycin inhibits MUC5AC induction via multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in human airway epithelial cells. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;28:165–70. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.05.006.
10. Shimizu T, Shimizu S. Azithromycin inhibits mucus hypersecretion

- from airway epithelial cells. *Mediators Inflamm* 2012;2012:265714. DOI: 10.1155/2012/265714.
11. Liu Y, Pu Y, Li D, Zhou L, Wan L. Azithromycin ameliorates airway remodeling via inhibiting airway epithelium apoptosis. *Life Sci* 2017;170:1–8. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.024.
 12. Gagro A. Obilježja imunoreakcija u respiratornim infekcijama. *Medicus* 2005;14:27–31.
 13. Parnham MJ. Immunomodulatory approaches to the treatment of infections. *Infektoloski Glasnik* 2011;31:15–27.
 14. Eraković Haber V. Makrolidi – više od antibiotika. *Infektoloski Glasnik* 2011;31:29–39.
 15. Markotić A, Cvetko-Krajinović L. Protuupalno djelovanje antibiotika. *Infektoloski Glasnik* 2011;31:41–8.
 16. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:479–503. DOI: 10.1007/s00228-011-1161-x.
 17. Didierlaurent A, Goulding J, Hussell T. The impact of successive infections on the lung microenvironment. *Immunology* 2007;122:457–65. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02729.x.
 18. Fan L, Wang Q, de la Fuente-Núñez C i sur. Increased IL-8 production in human bronchial epithelial cells after exposure to azithromycin-pretreated *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *FEMS Microbiol Lett* 2014;355:43–50. DOI: 10.1111/1574-6968.12441.
 19. Zhu C, Lei W, Huang J. Azithromycin inhibits double-stranded RNA-induced thymic stromal lymphopoietin release from human airway epithelial cells. *Pharmazie* 2013;68:899–903.
 20. Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1056–60. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2041.
 21. McDonald PJ, Pruul H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:828–33.
 22. Cory TJ, Birket SE, Murphy BS, Mattingly C, Breslow-Deckman JM, Feola DJ. Azithromycin increases in vitro fibronectin production through interactions between macrophages and fibroblasts stimulated with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:840–51. DOI: 10.1093/jac/dks476.
 23. Doyle CJ, Fitzsimmons TR, Marchant C, Dharmapatni AA, Hirsch R, Bartold PM. Azithromycin suppresses *P. gingivalis* LPS-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine production by human gingival fibroblasts in vitro. *Clin Oral Investig* 2015;19:221–7. DOI: 10.1007/s00784-014-1249-7.
 24. Wildfeuer A, Laufen H, Müller-Wening D, Haferkamp O. Interaction of azithromycin and human phagocytic cells. Uptake of the antibiotic and the effect on the survival of ingested bacteria in phagocytes. *Arzneimittelforschung* 1989;39:755–8.
 25. Wildfeuer A, Reiser I, Laufen H. Uptake and subcellular distribution of azithromycin in human phagocytic cells. Demonstration of the antibiotic in neutrophil polymorphonuclear leucocytes and monocytes by autoradiography and electron microscopy. *Arzneimittelforschung* 1993;43:484–6.
 26. Olsen KM, San Pedro G, Gann LP, Gubbins PO, Halinski DM, Campbell GD Jr. Intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin in healthy volunteers given five oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2582–5.
 27. Fietta A, Merlini C, Gialdroni Grassi G. Requirements for intracellular accumulation and release of clarithromycin and azithromycin by human phagocytes. *J Chemother* 1997;9:23–31. DOI: 10.1179/joc.1997.9.1.23.
 28. Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S i sur. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;331:104–13. DOI: 10.1124/jpet.109.155838.
 29. Feola DJ, Garvy BA, Cory TJ i sur. Azithromycin alters macrophage phenotype and pulmonary compartmentalization during lung infection with *Pseudomonas*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2437–47. DOI: 10.1128/AAC.01424-09.
 30. Vrančić M, Banjanac M, Nujić K i sur. Azithromycin distinctively modulates classical activation of human monocytes in vitro. *Br J Pharmacol* 2012;165:1348–60. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01576.x.
 31. Eddens T, Kolls JK. Host defenses against bacterial lower respiratory tract infection. *Curr Opin Immunol* 2012;24:424–30. DOI: 10.1016/j.coi.2012.07.005.
 32. Lin SJ, Kuo ML, Hsiao HS, Lee PT. Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4(+) T cells. *Int Immunopharmacol* 2016;40:318–26. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.09.012.
 33. Polanec DS, Munic Kos V, Banjanac M i sur. Azithromycin drives in vitro GM-CSF/IL-4-induced differentiation of human blood monocytes toward dendritic-like cells with regulatory properties. *J Leukoc Biol* 2012;91:229–43. DOI: 10.1189/jlb.1210655.
 34. Iwamoto S, Kumamoto T, Azuma E i sur. The effect of azithromycin on the maturation and function of murine bone marrow-derived dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2011;166:385–92. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04480.x.
 35. Lin SJ, Yan DC, Lee WI, Kuo ML, Hsiao HS, Lee PY. Effect of azithromycin on natural killer cell function. *Int Immunopharmacol* 2012;13:8–14. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.02.013.
 36. Wang R, Jaw JJ, Stutzman NC, Zou Z, Sun PD. Natural killer cell-produced IFN- and TNF- induce target cell cytotoxicity through up-regulation of ICAM-1. *J Leukoc Biol* 2012;91:299–309. DOI: 10.1189/jlb.0611308.
 37. Ratzinger F, Haslacher H, Poepl W i sur. Azithromycin suppresses CD4(+) T-cell activation by direct modulation of mTOR activity. *Sci Rep* 2014;4:7438. DOI: 10.1038/srep07438.
 38. Ivetić Tkalčević V, Cužić S, Kramarić MD, Parnham MJ, Eraković Haber V. Topical azithromycin and clarithromycin inhibit acute and chronic skin inflammation in sensitized mice, with apparent

- selectivity for Th2-mediated processes in delayed-type hypersensitivity. *Inflammation* 2012;35:192–205. DOI: 10.1007/s10753-011-9305-9.
39. Radhakrishnan SV, Palaniyandi S, Mueller G i sur. Preventive azithromycin treatment reduces noninfectious lung injury and acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:30–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.025.
 40. Vos R, Verleden SE, Ruttens D i sur. Azithromycin and the treatment of lymphocytic airway inflammation after lung transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:2736–48. DOI: 10.1111/ajt.12942.
 41. Vandermeulen E, Verleden SE, Ruttens D i sur. BAL neutrophilia in azithromycin-treated lung transplant recipients: Clinical significance. *Transpl Immunol* 2015;33:37–44. DOI: 10.1016/j.trim.2015.07.001.
 42. Gibson PG, Yang IA, Upham JW i sur. Azithromycin Reduces Exacerbations in Adults with Persistent Symptomatic Eosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:A4679.
 43. Stellari FF, Sala A, Donofrio G i sur. Azithromycin inhibits nuclear factor- κ B activation during lung inflammation: an in vivo imaging study. *Pharmacol Res Perspect* 2014;2:e00058. DOI: 10.1002/prp2.58.
 44. Kuzman I. Infekcije dišnog sustava: Najčešće bolesti čovjeka. *Medicus* 2005;14:19–26.
 45. Culić O, Eraković V, Čepelak I i sur. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277–89.
 46. Bermejo-Martin JF, Kelvin DJ, Eiros JM, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:159–61.
 47. Miyamoto D, Hasegawa S, Sriwilaijaroen N i sur. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol Pharm Bull* 2008;31:217–22.
 48. Zhirnov O, Klenk HD. Human influenza A viruses are proteolytically activated and do not induce apoptosis in CACO-2 cells. *Virology* 2003;313:198–212.
 49. Hirsch R, Deng H, Laohachai MN. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *J Periodontol Res* 2012;47:137–48. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2011.01418.x.
 50. Hansmann Y. Treatment and prevention of Lyme disease. *Curr Probl Dermatol* 2009;37:111–29. DOI: 10.1159/000213071.
 51. Lipozenčić J, Ljubojević S. Identifikacija Langerhansove stanice u dermatologiji. *Arh Hig Rada Toksikol* 2004;55:167–74.
 52. Alzolibani AA, Zedan K. Macrolides in chronic inflammatory skin disorders. *Mediators Inflamm* 2012;2012:159354. DOI: 10.1155/2012/159354.
 53. Khoshnood A, Hakimi P, Salman-Roghani H, Reza Mirjalili M. Replacement of clarithromycin with azithromycin in triple therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized clinical trial. *J Med Life* 2014;7:254–9.
 54. Lina TT, Alzahrani S, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Immune evasion strategies used by *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2014;20:12753–66. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12753.
 55. Mackern-Oberti JP, Maccioni M, Cuffini C, Gatti G, Rivero VE. Susceptibility of prostate epithelial cells to chlamydia muridarum infection and their role in innate immunity by recruitment of intracellular Toll-like receptors 4 and 2 and MyD88 to the inclusion. *Infect Immun* 2006;74:6973–81. DOI: 10.1128/IAI.00593-06.
 56. Markotić A. Imunobiologija prostate i imunomodulatorni učinak antibiotika u liječenju prostatitisa. *Medicus* 2012;21:47–53.
 57. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S i sur. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urology* 2007;51:524–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.016.
 58. Paulis G, Conti E, Voliani S, Bertozzi MA, Sarteschi ML, Menchini Fabris F. Evaluation of the cytokines in genital secretions of patients with chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Andol* 2003;75:179–86.
 59. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ i sur. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2002;167:753–6.
 60. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther* 2014;143:225–45. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

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

PRIMLJENO/RECEIVED:

1. 10. 2018./October 1, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

3. 10. 2018./October 3, 2018

