

Makrolidi – više od antibiotika

Vesna ERAKOVIĆ HABER, prof. dr. sc.,
dr. med.

Galapagos istraživački centar d.o.o., Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Ključne riječi

makrolidni antibiotici
imunomodulacija
upala

Key words

macrolides
immunomodulation
inflammation

Primljeno: 2011-03-07

Received: 2011-03-07

Prihvaćeno: 2011-03-25

Accepted: 2011-03-25

Uvod

Obzirom na relativno široki spektar djelovanja, mogućnost oralne primjene i neškodljivost, makrolidni antibiotici zauzimaju važno mjesto u liječenju zaraznih bolesti. U kliničkoj su praksi najzastupljeniji eritromicin, klaritromicin i azitromicin koji se najčešće koriste u liječenju izvanbolnički stečenih infekcija dišnih putova. Eritromicin je vrlo učinkovit u borbi s najučestalijim bakterijskim patogenima dišnog sustava: *Streptococcus*

Pregledni članak

Makrolidni antibiotici zauzimaju važno mjesto u liječenju zaraznih bolesti radi relativno širokog spektra antimikrobnog djelovanja i neškodljivosti. Upravo je rasprostranjena primjena dovela do kliničkih zapažanja o učincima makrolida koja se ne mogu objasniti direktnim antibiotskim djelovanjem. Naime, postoje brojna izvješća o djelotvornosti makrolidnih antibiotika u liječenju kroničnih upalnih bolesti poput difuznog panbronhiolitisa, cistične fibroze, bronhiolitisa obliterans sindroma, itd. Rezultati detaljnih kliničkih i pretkliničkih istraživanja pokazuju da makrolidni antibiotici imaju imunomodulatorna svojstva, dok se u osnovi dijela takvih učinaka nalazi i inhibicija proizvodnje faktora virulencije *Pseudomonas aeruginosa* i nastanka biofilma. Posljedice imunomodulatornog djelovanja makrolida vidljive su i pri liječenju zaraznih bolesti poput izvanbolnički stečene pneumonije i sepse, a očituju se kroz veću stopu preživljenja i kraći boravak u bolnici. Na kliničarima je da prepoznaju potencijal imunomodulacije uzrokovane makrolidima, dok znanstvenici koji se bave otkrivanjem novih lijekova trebaju usmjeriti svoje snage u pravcu otkrića novih imunomodulatornih makrolida koji neće biti antibiotici.

Macrolides – more than antibiotics

Review article

Macrolide antibiotics play an important role in the treatment of infectious diseases because of their relatively broad antimicrobial spectrum and good safety profile. A wide usage of macrolides has led to certain clinical observations which cannot be explained by direct antibiotic action. There are numerous reports on macrolide effect in chronic inflammatory diseases, such as diffuse panbronchiolitis, cystic fibrosis, bronchiolitis obliterans syndrome, etc. Intensive preclinical and clinical research have shown that macrolides exhibit immunomodulatory activity and that macrolide-induced inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factor production and biofilm formation is responsible for some of the effects. Beneficial results of the immunomodulation, increased survival rate and decreased hospital stay, have been reported for community acquired pneumonia and sepsis. It is up to clinicians to recognise further opportunities to exploit macrolide immunomodulation, whereas drug-discovery research efforts, based on reverse pharmacology approach, should be directed towards discovery of new immunomodulatory macrolides lacking antimicrobial activity.

pneumoniae, *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus*, ali pokazuje slabu aktivnost na sojeve vrste *Haemophilus influenzae*. Učinkovit je i protiv niza drugih bakterija, kao npr. ostalih pripadnika roda *Streptococcus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*. Polusintetski derivati eritromicina, klaritromicin i azitromicin, pokazuju širi spektar

djelovanja, koji uključuje gram-negativne patogene *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Azitromicin je dodatno aktivan na ne-tuberkulozne mikobakterije, *Bartonella henselae*, *Rhodococcus equi*, *Toxoplasma* spp., *Cryptosporidium* spp. i vrste iz roda *Plasmodium* [1].

Radi jednodnevnog doziranja, visokih tkivnih i staničnih koncentracija koje postiže, mogućnosti primjene u trudnoći i kod djece, azitromicin je jedan od najprodavanijih lijekova u svijetu. Propisuje se kod odraslih za akutna bakterijska pogoršavanja kroničnog bronhitisa, izvanbolnički stečene upale pluća uzrokovane bakterijama *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Streptococcus pneumoniae*, te upale ždrijela i tonzila uzrokovane bakterijom *Streptococcus pyogenes* kao alternativa lijekovima prvog izbora. Daje se i kod nekomplikiranih infekcija kože i mekih tkiva uzrokovanih vrstama *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus agalactiae*, infekcija uretre i grlića materice bakterijama *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* i *Haemophilus ducreyi*, te kao profilaksa protiv malarije [1].

Novija su istraživanja pokazala učinak nekih makrolidnih antibiotika na bakterijske faktore virulencije, posebno na smanjivanje njihove pokretljivosti te sposobnosti adherencije na stanice domaćina [2–4]. Od posebnog je interesa inhibitoran učinak nekih makrolidnih antibiotika poput azitromicina i klaritromicina na ekspresiju faktora virulencije kod vrste *Pseudomonas aeruginosa*, te na formiranje biofilma koji je glavni uzročnik smanjene osjetljivosti ovog patogena na gotovo sve antibiotike [5, 6].

Novo razdoblje u proučavanju i uporabi makrolidnih antibiotika započelo je otkrićem njihovog protuupalnog i imunomodulatornog djelovanja.

Farmakokinetička svojstva

Makrolidni antibiotici odlikuju se jedinstvenom farmakokinetikom. Niske koncentracije u serumu neadekvatan su odraz izrazito visokih koncentracija u tkivima, koje su, ovisno o makrolidu, višestruko veće od koncentracija u plazmi. Uz to azitromicin pokazuje produljen poluzivot u tkivima, što omogućuje njegovo doziranje jednom dnevno kroz 3 do 5 dana [7]. Makrolidi se nakupljaju u raznim vrstama stanica, ali je njihovo nakupljanje najjače u fagocitnim stanicama: polimorfonuklearnim leukocitima, monocitima i makrofazima, gdje su unutarstanične koncentracije ponekad više od sto puta veće od vanstaničnih koncentracija [8–10]. U skladu s *in vitro* rezultatima, visoke koncentracije azitromicina potvrđene su i u ljudskim granulocitima nakon standardnog oralnog trodnevnog tretmana (500 mg/dan), dok je nakupljanje u monocitima još impresivnije, s maksimalnim koncentracijama većim od 100 mg/L [11]. Koncentracije u stanicama

se ne spuštaju ni nakon 10 dana ispod 30 mg/L [11], a azitromicin je detektabilan u perifernim polimorfonuklearima i 28 dana nakon završetka terapije [12].

Nakupljanje makrolidnih antibiotika u polimorfonuklearima smatra se korisnim procesom u kontekstu liječenja bakterijskih infekcija, budući su neutrofilni prve stanice koje se nakupljaju u inficiranom tkivu, pa se tako tijekom tretmana makrolidnim antibioticima, prenose dodatne količine aktivne tvari u ciljno tkivo [9, 13, 14]. Visoka stanična koncentracija makrolidnih antibiotika osigurava i visoku učinkovitost u borbi s unutarstaničnim patogenima. Zanimljivo je da neka istraživanja pokazuju da i *Haemophilus influenzae* može naseliti unutarstanični i međustanični prostor respiratornog epitela [15], pa se i u liječenju takvih infekcija preferiraju antibiotici koji prodiru u stanice i tamo se nakupljaju. Spomenute fagocitne stanice predstavljaju dio urođene obrane organizma, pa nakupljeni makrolidi u njima, ne samo da putuju na mjesto infekcije ili upale, nego i utječu na niz staničnih funkcija te tako moduliraju urođeni imunološki odgovor domaćina.

Makrolidi u kroničnim upalnim oboljenjima

Prvi protuupalni učinci makrolidnih antibiotika u kliničkoj praksi uočeni su još 80-tih godina prošlog stoljeća pri korištenju eritromicina za liječenje difuznog panbronhiolitisa (DPB), a danas postoje brojna klinička izvješća koja ukazuju na djelotvornost makrolidnih antibiotika u liječenju niza kroničnih upalnih bolesti. Pored DPB-a, kronične plućne bolesti česte u Aziji, značajni učinci zabilježeni su kod oboljelih od cistične fibroze (CF), kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), bronhiolitis obliterans sindroma (BOS), astme, kroničnog rinosinusitisa, bronhiektazija i dr.

Difuzni panbronhiolitis (DPB)

DPB je kronična upalna bolest pluća, još uvijek nerazjašnjene etiologije. Manifestira se kroničnim produktivnim kašljem, dispnejom i općom slabošću praćenom gubitkom tjelesne težine, a kod velikog broja bolesnika prisutan je i kronični rinosinusitis. Česte su infekcije s *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*, a uznapredovala bolest karakterizirana je kolonizacijom s *Pseudomonas aeruginosa* i pojavom difuznih bronhiektazija. Smanjenje plućne funkcije očituje se padom forsiranog ekspiratornog volumena u jednoj sekundi (FEV₁) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC). Histološka obilježja bolesti su zadebljanje stijenki bronhiola praćeno nakupljanjem limfocita, plazma stanica i makrofaga u intersticiju, te brojnim neutrofilima u lumenu. Upravo je nakupljanje neutrofila u dišnim putovima bolesnika vodeća patofiziološka karakteristika bolesti te izvor oštećenja pluća [16].

Tablica 1. Klinička istraživanja učinkovitosti makrolida u liječenju difuznog panbronhiolitisa**Table 1.** Clinical reports on macrolide efficacy in the treatment of diffuse panbronchiolitis

Istraživanje	Broj bolesnika	Tretman (dnevna doza)	Ishod
Nagai, 1991. [54]	19	Eritromicin (400 ili 600 mg), > 2 mjeseca	↓Kašlja i dispneje, poboljšanje rentgenske slike pluća
Akira, 1993. [55]	19	Eritromicin (600 mg)	Poboljšanje CT snimke pluća
Oda, 1994. [56]	13	Eritromicin (600 mg), > 6 mjeseci	↑FEV ₁ i FVC-a ↓ukupnih stanica i udjela neutrofila u BALF-u
Ichikawa, 1995. [57]	18	Eritromicin (600 mg), 3 mjeseca	↑FEV ₁ , FVC-a i PaO ₂
Shirai, 1995. [58]	34	Eritromicin (400 ili 600 mg), Roksitromicin (150 ili 300 mg), Klaritromicin (200 ili 400mg), ≥ 2 mjeseca	↑FEV ₁ i PaO ₂ s eritromicinom Trend ↑FEV ₁ i PaO ₂ s roksitromicinom i klaritromicinom
Sakito, 1996. [59]	43	Eritromicin (400 ili 600 mg), Roksitromicin (150 ili 300 mg), 1 – 24 mjeseca	↓neutrofila, IL-1β i CXCL8 u BALF-u
Kadota, 1996. [60]	7	Eritromicin (600 mg), >3 mjeseca	↑FEV ₁ i FVC- ↓IL-1β i CXCL8 u BALF-u
Kudoh, 1998. [61]	498	Eritromicin (600 mg), nekoliko mjeseci	↑Stope preživljenja
Kadota, 2003. [62]	10	Klaritromicin (200 mg), 4 godine	↑FEV ₁ , FVC-a i PaO ₂

Dugotrajna terapija malim dozama makrolidnih antibiotika poboljšava kliničke simptome DPB-a, reducira učestalost akutnih pogoršanja i znatno produžuje preživljenje oboljelih. Tako je desetgodišnje preživljenje oboljelih nakon terapije makrolidnim antibioticima poraslo na čak 90 % sa svega 25 % kod bolesnika neliječenih makrolidima, odnosno 13 % kod takvih bolesnika koloniziranih sa *Pseudomonas*-om. Makrolidi znatno smanjuju i volumen sputuma čija obilna produkcija predstavlja vodeći klinički simptom [17]. S obzirom na prisutnost bakterija i mogućnost njihovog doprinosa razvoju kliničke slike bolesti, u kliničkoj praksi DPB-a testirani su i drugi antibiotici, međutim bez značajnih rezultata. Početne rezultate s eritromicinom potvrdila su kasnija ispitivanja s roksitromicinom i klaritromicinom (Tablica 1), a s obzirom na odlične rezultate ostvarene makrolidnom terapijom, eritromicin (400–600 mg na dan) predstavlja standardnu terapiju DPB-a. U slučaju slabog odgovora na eritromicin preporuča se 200–400 mg na dan klaritromicina ili 150–300 mg na dan roksitromicina. Terapija traje od šest mjeseci do dvije godine [18].

Cistična fibroza (CF)

CF, nasljedni genetski poremećaj ionskih kanala odgovornih za transport klorida, karakterizirana je kašljem, bolnim sinusima, povećanim viskozitetom sputuma i zadržavanjem sekreta, što vodi ka sklonosti respiratornim infekcijama i progresivnom smanjenju plućne funkcije. Patohistološkom slikom dominira infiltracija aktiviranih neutrofila. Prvobitnu kolonizaciju vrstama *Staphylococcus aureus* i *Hemophilus influenzae* ubrzo zamjenjuje

Pseudomonas aeruginosa, prisutna kod većine bolesnika, a povezuje se s ubrzanim gubitkom plućne funkcije [19]. Kronična infekcija vezana je uz kroničnu upalu koja vodi u opstrukciju i razaranje plućnog tkiva, te konačno u smrt [20]. Nekoliko je kliničkih istraživanja nedvojbeno ukazalo na pozitivne učinke dugotrajne terapije makrolidnim antibioticima, u prvom redu azitromicinom, na stanje oboljelih [19] (Tablica 2). U kontekstu CF-e postoje dokazi da makrolidi, u koncentracijama višestruko manjim od minimalne inhibitorne koncentracije za *Pseudomonas aeruginosa*, svoj učinak ostvaruju na dvojak način: utječući na sintezu faktora virulencije, komunikaciju među bakterijama (tzv. „Quorum sensing“) i stvaranje biofilma, ali isto tako i djelujući protuupalno, smanjenjem medijatora upale i sekrecije mukusa [21, 22]. Danas je azitromicin na listi preporučene terapije za liječenje bolesnika s CF-om koloniziranih s *Pseudomonas aeruginosa*.

Bronhiolitis obliterans sindrom (BOS)

BOS je upalna opstruktivna bolest bronhiola koja se javlja u 50 % bolesnika unutar pet godina nakon transplantacije pluća i glavni je razlog smrtnosti u toj populaciji. Etiologija još nije razjašnjena, ali postoje hipoteze o oštećenju epitela kao inicijalnom događaju. Kliničke karakteristike bolesti su progresivna opstrukcija dišnih putova i smanjenje plućne funkcije [23]. U kasnijim fazama bolest je karakterizirana proliferacijom fibroblasta i obliteracijom lumena bronha. Međutim, utvrđeno je da razvoju opisane patofiziološke slike prethodi nakupljanje neutrofila u lumenu bronhiola i alveola. Upravo je ta pojava, podsjećajući na sliku DPB-a i CF-a, potakla istraživače

Tablica 2. Klinička istraživanja učinkovitosti azitromicina u liječenju cistične fibroze**Table 2.** Clinical reports on macrolide efficacy in the treatment of cystic fibrosis

Istraživanje	Broj bolesnika	Doza i duljina tretmana	Ishod
Equi, 2002. [63]	41	Tjelesna masa ≤40 kg: 250 mg; >40 kg: 500 mg, 6 mjeseci	↑FEV ₁ Bez značajne promjene FVC-a, biljega upale i bakterijske kolonizacije sputuma
Wolter, 2002. [64]	69	250 mg, 3 mjeseca	↑Kvaliteta života ↓Broja akutnih pogoršanja, brzine propadanja plućne funkcije i CRP-a
Saiman, 2003. [65]	185	Tjelesna masa <40 kg: 250 mg; ≥40 kg: 500 mg; 3 dana u tjednu, 168 dana	↑FEV ₁ ↓Broja akutnih pogoršanja
Pirzada, 2003. [66]	20	250 mg, 21 mjesec	↑FEV ₁ i FVC-a ↓Broja akutnih pogoršanja
Hansen, 2005. [67]	45	250 mg, 12 mjeseci	↑FEV ₁ i FVC-a
Clement, 2006. [68]	82	Tjelesna masa <40 kg: 250 mg; ≥40 kg: 500 mg, 3 dana u tjednu, 12 mjeseci	↓Broja akutnih pogoršanja
Steinkamp, 2008. [69]	38	Tjelesna masa 20–29 kg: 500mg; 30–39 kg: 750 mg; 40–49 kg: 1000 mg; ≥50 kg: 1250 mg; jednom tjedno, 8 tjedana	↓CRP-a i CXCL8 u serumu, alginat u sputumu
Saiman, 2010. [70]	260	Tjelesna masa 18–35,9 kg: 250 mg; tjelesna masa ≥36 kg: 500 mg ; 3 dana u tjednu kroz 168 dana	↓Kašalj Bez značajnog poboljšanja plućne funkcije u bolesnika bez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Tablica 3. Klinička istraživanja učinkovitosti azitromicina u liječenju bronhiolitis obliteransa**Table 3.** Clinical reports on azithomycin efficacy in the treatment of bronchiolitis obliterans

Istraživanje	Broj bolesnika	Doza i duljina tretmana	Ishod
Gerhardt, 2003. [71]	6	250 mg 5 dana, zatim 250 mg 3 puta tjedno, u prosjeku 13,7 tjedana	↑FEV ₁ kod 5 od 6 bolesnika
Verleden, 2004. [72]	8	250 mg 5 dana, zatim 250 mg svaki drugi dan, u prosjeku 12 tjedana	↑FEV ₁
Shitrit, 2005. [73]	11	250 mg 3 puta tjedno, 10 tjedana	Bez značajnog povećanja vrijednosti FEV ₁ Bez značajnog pogoršanja plućne funkcije
Yates, 2005. [74]	20	250 mg svaki drugi dan, 3–11 tjedana	↑FEV ₁
Khalid, 2005. [75]	8	500 mg 3 dana, zatim 250 mg 3 puta tjedno, 12 tjedana	↑FEV ₁ i FVC-a
Verleden, 2006. [76]	14	250 mg 5 dana, zatim 250 mg 3 puta tjedno, 3 mjeseca	↑FEV ₁ ↓Neutrofili, CXCL8 u BALF-u
Gottlieb, 2008. [23]	81	250 mg 3 puta tjedno, 6 mjeseci	↑FEV ₁ kod 30 % bolesnika Udio neutrofila < 20 % negativni predznak za terapiju
Vos, 2010. [77]	107	Retrospektivna kohortna studija, tretman azitromicinom 3,1 ± 1,9 godina i praćenje bolesnika 6,3 ± 3,8 godina nakon transplantacije	↑FEV ₁ i plućna funkcija posebno kod bolesnika s BOS-om gdje dominiraju neutrofili
Jain, 2010. [78]	178	Retrospektivna kohortna studija bolesnika s transplantacijom pluća koji su razvili BOS od 1999. do 2007.	↑Preživljenja kod bolesnika tretiranih azitromicinom u fazi I BOS-a
Lam, 2011. [79]	22	250 mg dnevno, 3 mjeseca	Bez značajnog poboljšanja FEV ₁ i plućne funkcije kod bolesnika s BOS-om razvije- nim nakon transplantacije koštane srži
Vos, 2011. [24]	83	Preventivna terapija započeta po izlasku iz bolnice, 3 puta tjedno dvije godine	↓FEV ₁ ↓Neutrofili, lokalna i sistemska upala te stopa pojavljivanja BOS-a

da iskušaju makrolide u liječenju i prevenciji ovog sindroma (Tablica 3). Broj neutrofila [više od 20 % u bronhoalveolarnom lavatu (BALF od engl. bronchoalveolar lavage fluid)] pokazao se dobrim prognostičkim markerom za uspješnost terapije BOS-a azitromicinom, a terapija azitromicinom 250 mg tri puta tjedno postala je standardna praksa u mnogim centrima za transplantaciju pluća. Nedavno su publicirani rezultati dvogodišnjeg preventivnog tretmana azitromicinom započetog neposredno po izlasku iz bolnice nakon transplantacije pluća, koji pokazuju značajno nižu stopu pojavljivanja BOS-a, veći FEV₁ te smanjenje lokalne i sistemske upale kod azitromicinom tretiranih bolesnika [24]. Ova je studija otvorila znanstvenu diskusiju na temu da li BOS liječiti azitromicinom ili ga uvesti kao redovnu preventivnu terapiju.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

KOPB je kronična progresivna bolest pluća karakterizirana ograničenjem protoka zraka kroz dišne putove koje nije u potpunosti reverzibilno. Upalni odgovor pluća na štetne čestice, najčešće dim cigareta, vodi u kronični bronhitis, emfizem i bolest malih dišnih putova. Iako su inicijalna patofiziološka događanja vezana uz epitel, oštećenje istog dovodi do povećane produkcije mukusa i nakupljanja brojnih upalnih stanica. KOPB, kao i ostale kronične respiratorne bolesti, prate akutna pogoršanja uzrokovana tipičnim respiratornim patogenima, te i u ovoj bolesti dominiraju brojni aktivirani neutrofili. Određen broj ispitivanja pokazao je pozitivan učinak makrolida na broj akutnih pogoršanja bolesti i lučenje medijatora upale u KOPB-u, ali bez utjecaja na FEV₁ [25]. Kako KOPB obuhvaća širok spektar kliničkih slika sve češće se postavlja pitanje mogućnosti jednoobraznog liječenja, pa bi možda stratifikacija bolesnika poput one u BOS-u dovela i do boljeg kliničkog odgovora na terapiju makrolidima.

Astma

Iako neka klinička izvješća bilježe pozitivan učinak terapije makrolidima u astmi, postoje i druga koja govore drugačije, pa su potrebna dodatna dobro strukturirana ispitivanja. U skladu s činjenicom da je akutno pogoršanje astme u nekih bolesnika posljedica infekcije s *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* neka istraživanja upućuju na značajno brži nestanak simptoma egzacerbacije i porast FEV₁ kod bolesnika kod kojih je potvrđena prisutnost *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* [26].

Kronični rinosinusitis

Kod bolesnika s kroničnim rinosinusitisom, koji slabo reagiraju na steroide, terapija makrolidima pokazala se učinkovitom posebno kod upale neutrofilnog karaktera

praćene niskim vrijednostima IgE [27]. Posebno je zanimljivo istraživanje Ragaba i suradnika koji su izvijestili o podjednakom učinku kirurškog zahvata i terapije klaritromicinom u liječenju kroničnog rinosinusitisa [28].

Ostale kronične upalne bolesti

Osim kod kroničnih bolesti dišnih putova, sve je više dokaza o primjenjivosti makrolidnih antibiotika kao imunomodulatornih agensa upalne bolesti crijeva, artritisa i upalnih bolesti kože, poput rozacee i psorijaze [29].

Protuupalno/imunomodulatorno djelovanje makrolida

U nedostatku konačnog odgovora na pitanje mehanizma djelovanja makrolida u kroničnim upalnim bolestima, predloženo je nekoliko hipoteza o mogućem načinu djelovanja.

Kolonizacija bakterijama događa se često u različitim stadijima oboljenja što dovodi do pogoršanja simptoma i progresije bolesti. Međutim, iako se antibakterijska aktivnost nameće kao potencijalni vodeći mehanizam djelovanja, postoji niz argumenata koji govore protiv spomenute hipoteze. Antibiotici istog antibakterijskog spektra ne pokazuju analogne učinke, a doze makrolida korištene u liječenju kroničnih upalnih bolesti te posljedične postignute koncentracije u organizmu daleko su ispod minimalnih inhibitory koncentracija za prisutne patogene. Učinci makrolida u liječenju upale očituju se nakon više tjedana i mjeseci terapije, dok se antibakterijski učinci ostvaruju znatno brže. U brojnim stanjima u kojim je registriran protuupalni/imunomodulatorni učinak makrolida nije uočena promjena broja prisutnih bakterija. I konačno, poboljšanje se vidi i u ljudi u kojih nije detektirana prisutnost bakterija, kao i u životinjskim modelima upale u kojima nema prisutnog elementa infekcije [30].

Sljedeća hipoteza odnosi se na utjecaj makrolida na formiranje biofilma i komunikaciju bakterija, kako međusobno tako i s epitelnim stanicama. Porast broja bakterija *Pseudomonas aeruginosa* dovodi do sve većeg nakupljanja homoserin laktone koji potiču sintezu niza čimbenika virulencije i stvaranje biofilma. I homoserin laktone i biofilm potiču domaćina na imunološki odgovor, dovode do nakupljanja neutrofila i oštećenja pluća. S obzirom na činjenicu da azitromicin utječe na sintezu homoserin laktone i alginata te prijanjanje bakterija na površinu epitela, što posljedično utječe na nastanak biofilma, moguće je da taj makrolidni antibiotik nekim dijelom upravo na taj način dovodi do smanjenja upalnog odgovora domaćina i oštećenja pluća bolesnika koloniziranih s *Pseudomonasom*.

Kako je oštećenje epitela česta karakteristika spomenutih kroničnih oboljenja dišnih putova, a gastroezofa-

gealni refluks česta popratna pojava u bolestima dišnog sustava, pojavila se i hipoteza o djelovanju makrolida kroz poboljšanje funkcije gastrointestinalnog trakta djelovanjem na motilinski receptor [31]. Budući da gastroezofagealni refluks nije prisutan u svim kroničnim upalnim oboljenjima u kojima su makrolidi pokazali učinak, to vjerojatno ipak nije glavni mehanizam djelovanja makrolida.

Najčešće spominjana hipoteza je protuupalno, odnosno imunomodulatorno djelovanje makrolida. U mnogim istraživanjima *in vitro* i *in vivo* na životinjama u kontroliranim laboratorijskim uvjetima, za razliku od kliničke situacije gdje je teško imati pod kontrolom sve potencijalne čimbenike, potvrđeno je protuupalno djelovanje makrolida, koje bi moglo objasniti glavnu učinaka makrolida u upalnim bolestima [30, 32, 33].

Ciljne stanice

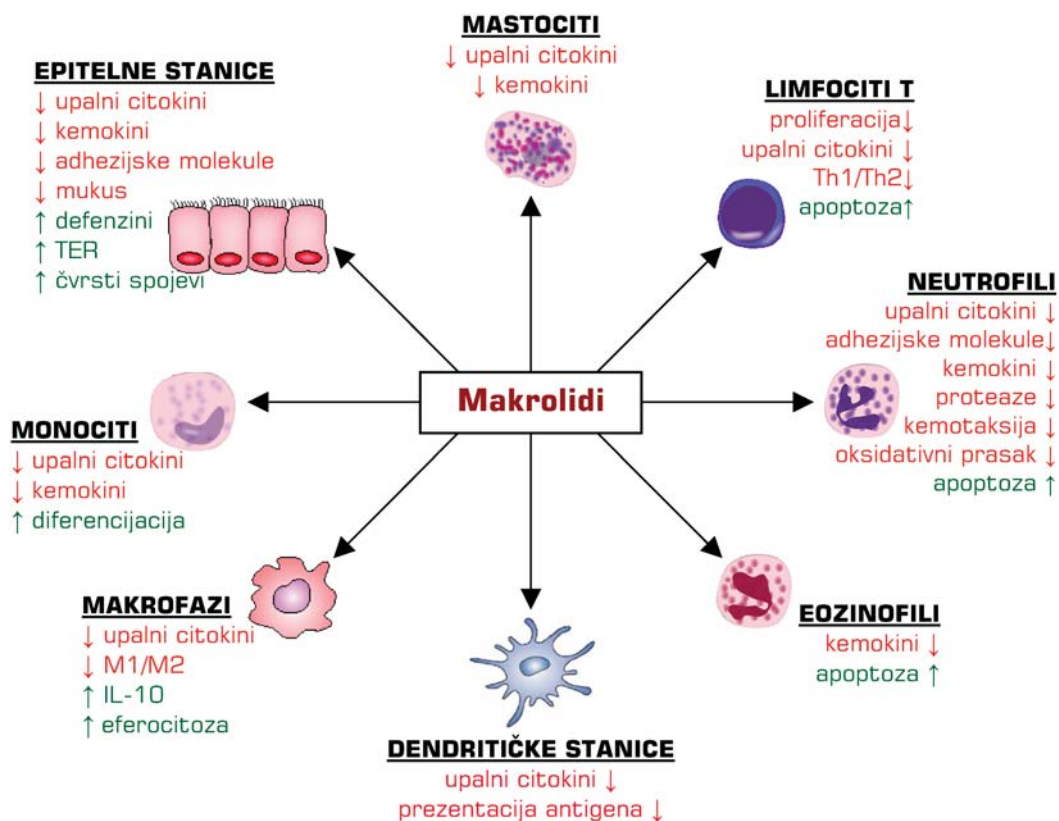
Makrolidi pokazuju prilično široki spektar djelovanja na proces upale modulirajući funkcionalnost stanica koje sudjeluju u obrani organizma od infekcije i u upalnom procesu poput makrofaga, neutrofila, limfocita, dendritičkih stanica, epitelnih stanica, endotelnih stanice, te stanica glatkog mišićja i dr. (Slika 1).

Epitel

Pravilna funkcija i integritet epitelne barijere ključni su za normalnu izmjenu plinova i funkciju respiratornog sustava. Kod mnogih plućnih bolesti, uključujući sve spomenute kronične upalne bolesti pluća, oštećenje epitela rezultira pojačanim lučenjem te promijenjenim svojstvima mukusa. Time se remeti mukociliarno uklanjanje mikroorganizama i štetnih čestica, što doprinosi razvoju kronične upale i infekcije. Smanjena ekspresija mucina i posljedično smanjeno lučenje mukusa zbog terapije makrolidnim antibioticima dovodi do značajnog poboljšanja kliničke slike spomenutih bolesti [22]. Makrolidi izravno djeluju na epitelne stanice utječući na sintezu proupalnih citokina. Oni smanjuju stvaranje interleukina 8 (IL-8), interleukina 6 (IL-6), čimbenika stimulacije rasta kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF), međustanične adhezijske molekule 1 (ICAM-1) i povećavaju stvaranje defenzina, antimikrobnih peptida [30]. Dokazan je utjecaj makrolida na povećanje integriteta, a samim time i smanjenu propusnost epitelnog sloja [34].

Neutrofil

Većina bolesti u kojima su makrolidi pokazali učinkovitost su bolesti u kojima dominira neutrofilna upala, a



Slika 1. Sumarni prikaz učinaka makrolida na različite stanice (preuzeto iz [53])

Figure 1. Macrolide effect on various cells (source [53])

klasična protuupalna terapija nije učinkovita. Makrolidi u kliničkim istraživanjima smanjuju nakupljanje neutrofila u području upale. U različitim istraživanjima *in vitro* i *in vivo* makrolidi su inhibirali kemotaksiju i degranulaciju neutrofila, oksidativni prasak, stvaranje čimbenika nekroze tumora α (TNF- α), interleukina 1- β (IL1- β), IL-6, IL-8, matriks metaloproteinaze 9 (MMP-9), MMP, adhezijske molekule CD11b/CD18, a povećavali apoptozu i stabilnost stanične membrane neutrofila [30].

Makrofazi

Makrofazi imaju važnu ulogu u uklanjanju patogena, pokretanju upalnog procesa te razrješenju upale, procesima u kojima su makrolidi pokazali učinke. Zamijećeno je da makrolidi pospješuju diferencijaciju monocita u makrofage, povećavaju procese endocitoze i fagocitoze te inhibiraju stvaranje upalnih citokina u aktiviranim monocitima, makrofazima i monocitno-makrofagnim staničnim linijama (GM-CSF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α) [30]. Pored utjecaja na upalni odgovor, neki od makrolidnih antibiotika uzrokuju i fenotipske promjene proupalnih M1 makrofaga u pravcu razrješujućih ili alternativno aktiviranih M2 makrofaga [35]. U skladu s tim pokazano je da alveolarni makrofazi izolirani iz bronhoalveolarnog ispirka zdravih dobrovoljaca i oboljelih od KOPB-a pojačano fagocitiraju apoptotične stanice u prisutnosti azitromicina [36] što posljedično olakšava razrješenje upale.

Mehanizmi djelovanja na molekularnoj razini

Iako postoji mnogo dokaza za imunomodulatorne učinke makrolida u različitim *in vivo* i *in vitro* modelima, još nije razjašnjen točan mehanizam djelovanja makrolida na molekularnoj razini. Poznato je da makrolidi ulaze u međudjelovanje s motilinskim receptorom, te su supstrati za transportere ATP-vezujućeg sklopa (ABC) [30], što ne objašnjava njihovo protuupalno djelovanje.

Makrolidi u različitim stanicama smanjuju aktivnost čimbenika transkripcije jezgrinog čimbenika kapa B (NF κ B) i aktivacijskog proteina 1 (AP-1) [30]. Pokazao se i utjecaj na aktivnost proteina koji se veže na zajednički slijed aktiviran interferonom (ICSBP), čimbenika transkripcije koji također regulira ekspresiju IL-12 [37]. Uočene su i promjene u aktivnosti kinaze regulirane izvanstaničnim signalom (ERK) [38], fosfolipaze A1 i D [39] i promjene u količini Ca²⁺ i cAMP-a [40]. Još nije poznato kako dolazi do tih promjena, koje su odraz promjena u signalnim putovima, a ne direktne interakcije makrolida s nekim od spomenutih biološki aktivnih čimbenika.

Makrolidi i imunomodulacija infekcija

Kada se govori o antibioticima, obično se govori o njihovom učinku na bakterije i pretpostavlja se da oni nemaju

nikakav učinak na domaćina. Međutim, zbog činjenice da se razlike u kliničkom ishodu nekih infektivnih bolesti ne mogu objasniti antimikrobnim spektrom uspoređivanih antibiotika, sve veći značaj posljednjih se godina počeo pridavati protuupalnim/imunomodulatornim svojstvima makrolida.

Snažan imunološki odgovor i posljedična snažna upalna reakcija često su prisutne u nizu infektivnih oboljenja. Pored bakterijskih faktora virulencije oštećenju tkiva doprinosi i snažna upalna reakcija koja prati infekciju, a karakterizirana je nakupljanjem neutrofila u inficirano područje. Iako dolazak neutrofila predstavlja kritičan dio naše obrane od bakterija, njihovo nekontrolirano nakupljanje i posljedična nekroza u inficiranom tkivu dovodi do značajnih tkivnih oštećenja, a može dovesti i do zatajenja organa i smrti bolesnika. Samo oštećenje domaćina nastaje zbog tzv. "curenja" vlastitih toksičnih tvari, inače vrlo bitnih i učinkovitih u uništavanju bakterija, iz nekrotičnih neutrofila. Degranulacija i oksidativni prasak su ključni mehanizmi kojima neutrofil sudjeluje u početnoj obrani organizma od infekcija, ali ti isti mehanizmi znatno doprinose oštećenju tkiva ukoliko izbjegnju kontroli, kao npr. u kroničnoj upali. Pokazalo se da pojedini makrolidni antibiotici potiču degranulaciju i aktivaciju neaktiviranih neutrofila [12, 41]. Na taj način ovi lijekovi dodatno pojačavaju obrambeni odgovor organizma na patogene. Suprotno tomu, uočeno je da inhibiraju funkciju aktiviranih leukocita u procesu upale [30].

U zadnjih dvadesetak godina znan je broj izvješća o tome kako terapija izvanbolnički stečene upale pluća koja uključuje makrolide, rezultira s manjom stopom smrtnosti i duljinom boravka u bolnici u odnosu na ostale monoterapije ili kombinirane terapije (Tablica 4). Prednost je uočena i u odnosu na terapije koje su uključivale npr. fluorkinolone, antibiotike učinkovite protiv atipičnih bakterija [42], što govori protiv njihove moguće neotkrivene prisutnosti. Infekcija atipičnim bakterijama bi mogla utjecati na slabiju učinkovitost antibiotika na koje ti patogeni nisu osjetljivi kao npr. β laktama. Većina ranih studija se u svom izvještavanju o učinkovitosti pojedinih antibiotskih klasa u liječenju izvanbolnički stečene upale pluća usmjerila na eradikaciju bakterija, zanemarujući stopu preživljavanja kao izuzetno značajan element. G. W. Amsden je stoga 2005. g. [43] napravio jednu od prvih analiza objavljene literature obraćajući pažnju na nebakterijske učinke antibiotika u liječenju izvanbolničke upale pluća, te izvukao gore spomenute zaključke o smanjenju stope smrtnosti i duljini boravka u bolnici. Iste godine objavljeni su rezultati studije učinjene na 1391 bolesniku u Španjolskoj, koja je iznova pokazala superiornost kombinirane terapije makrolida i β laktama u odnosu na monoterapiju β laktamima. Smrtnost u grupi liječenoj makrolidima bila je 6,9 % u usporedbi sa 13,3 % u grupi koja nije dobivala makrolide [44]. Ovakav učinak makrolida potvrđen je ponovno nakon nekoliko godina novom retrospektivnom

Tablica 4. Klinička istraživanja učinkovitosti makrolida u liječenju izvanbolnički stečene upale pluća i sepsa**Table 4.** Clinical efficacy of macrolides in the treatment of community acquired pneumonia and sepsis

Istraživanje	Broj bolesnika	Tretman	Ishod
Gleason, 1999. [42]	12 945	Empirijski tretman antibioticima	↑↓Stopa mortaliteta
Stahl, 1999. [80] Prospektivna studija	76	β-laktam (68), makrolid (12), kombinacija β-laktama i makrolida (11), te ostali antibiotici	↓Duljina hospitalizacije, ako je makrolid primjenjen u prvih 24 h
Lentino, 2002. [81]	94	Empirijska terapija sa ili bez azitromicina i monoterapija azitromicinom	↓Duljina hospitalizacije
Trowbridge, 2002. [82]	376	Treća generacija cefalosporina s makrolidom, fluorokinolon monoterapija, β-laktam/ β-laktamaza inhibitor	↓Duljina hospitalizacije
Brown, 2003. [83]	44 814 podataka	Monoterapija cefalosporinom, fluorokinolon, makrolidi, penicillin, dualna terapija makrolida s β-laktamom ili fluorokinolonom	↓Stopa mortaliteta i duljina hospitalizacije
Martinez, 2003. [84]	409	β-laktam monoterapija, β-laktam i makrolid	↓Stopa mortaliteta
Garcia Vazquez, 2005. [44]	1 391	β-laktam monoterapija, β-laktam i makrolid	↓Stopa mortaliteta
Metersky, 2007. [45]	2 209	β-laktam monoterapija, β-laktam i makrolid	↓Stopa mortaliteta
Tessmar, 2009. [46] Prospektivna studija	1 850	β-laktam monoterapija, β-laktam i makrolid	↓Stopa mortaliteta
Giamarellous-Bourboulis, 2008. [48]	200	Antimikrobna terapija u kombinaciji sa ili bez makrolida	↓Stopa mortaliteta zbog sepsa i višestrukog zatajenja organa te vrijeme provedeno na respiratoru ↑Brzina rezolucije bolesti
Restrepo, 2009. [49]	237	Antimikrobna terapija u kombinaciji sa ili bez makrolida	↓Stopa mortaliteta

studijom na 2 209 bolesnika gdje se učinak pokazao nezanim za djelovanje na atipične patogene [45]. Činjenica je da je većina spomenutih studija bila retrospektivna te da se kvalitetniji podaci uvijek dobivaju iz prospektivnih studija. Međutim, nedavno objavljeni rezultati prospektivne studije na 1 850 bolesnika potvrdili su sve ranije navedeno [46].

Za terapiju izvanbolnički stečene upale pluća ključno je prvih 6–8 sati od prijema u bolnicu, pa iako makrolidi trebaju tjedne za ostvarenje djelovanja u kroničnim upalnim oboljenjima, čini se da u izvanbolnički stečenoj upali pluća djeluju znatno brže [43]. Osnove za tumačenje što se događa u tako kratkom razdoblju postavila je naša studija iz 2002. g. [12], u kojoj je 12 zdravih dobrovoljaca dobilo standardnu trodnevnu terapiju azitromicinom 500 mg na dan, te su potom promatrane razne funkcionalne osobine neutrofila i upalni medijatori koje te stanice luče. Ukratko, studija je pokazala da u prvim danima terapije azitromicin potencira aktivaciju neutrofila, što je zasigurno pozitivan događaj u vrijeme borbe s bakterijama, dok u razdoblju od nekoliko tjedana po prestanku terapije postepeno utišava upalni odgovor u obliku pada upalnih citokina i apoptoze neutrofila. U skladu s dobivenim rezultatima je i *in vitro* studija Kocha-a i suradnika [43] koji su pokazali da neutrofil ne mogu otići u apoptozu u prisutnosti *Streptococca*.

U odsutnosti bakterija azitromicin ih "gura" u apoptozu te na taj način pomaže postepeno razrješenje upale bez nepotrebnog daljnjeg oštećenja tkiva domaćina.

Brzi imunomodulatorni učinak detektiran je i među kirurškim bolesnicima koji su dobili klaritromicin prije operacije [47]. Iako nije bilo utjecaja na broj postoperativnih infekcija, bolesnici tretirani klaritromicinom imali su nižu tjelesnu temperaturu, manju učestalost tahikardija i tahipneja te manji broj monocita post-operativno. Makrolid je po mišljenju autora smanjio akutnu sistemsku upalnu reakciju vezanu uz kirurški zahvat.

Bazirano na učinku klaritromicina u životinjskim modelima sepsa, načinjena je klinička studija na 200 bolesnika sa sepsom, uzrokovanom pneumonijom vezanom uz uporabu respiratora u jedinici intenzivne njege [48]. Klaritromicin je primjenjivan u dozi 1 g intravenski kroz tri dana. Svi su bolesnici dobivali potrebnu dodatnu antimikrobnu terapiju. Analiza dobivenih rezultata na preživjelima bolesnicima pokazala je kraće vrijeme razrješenja pneumonije i brži prestanak potrebe za respiratorom kod bolesnika koji su dobivali klaritromicin, iako ukupna stopa smrtnosti u toj studiji nije bila smanjena. Međutim, dobiveni rezultati govore u prilog manjoj stopi smrtnosti uzrokovanoj sepsom ili zatajenjem više organa u grupi liječenoj klaritromicinom u odnosu na grupu koja nije dobi-

vala klaritromicin. Spomenuti su nalazi uskoro našli svoju potvrdu u radu Resterpa i suradnika [49] koji je jasno pokazao smanjenu stopu smrtnosti kod bolesnika koji su razvili sepsu zbog teške pneumonije, a tretirani su makrolidima. Ovakvi rezultati dodatno dobivaju na težini ako se uzme u obzir činjenica da se klasični protuupalni lijekovi nisu pokazali učinkovitima u sepsi, te da su mnogi novi usmjereni terapijski pokušaji, poput anti-TNF α antitijela, rezultirali negativnim ishodom.

Zabilježen je i učinak poticanja imunološkog odgovora nazofaringealne mukoze kod djece oboljele od gripe te porast sekretornog IgA pri terapiji kombinacijom klaritromicina i oseltamivira u odnosu na sam oseltamivir [50]. I konačno, u skladu s porastom rasprava na temu pandemije influence A (H1N1), pojavile su se sugestije o potencijalnim pozitivnim učincima uporabe makrolida radi očekivanih učinaka na prateću „citokinsku oluju“ [51]. Ta hipoteza još nije potvrđena u svjetlu postojanja izvješća o neuspjelom korištenju imunomodulatornih lijekova u svrhu prevencije razvoja teških oblika bolesti [52].

Zaključak

Makrolidni antibiotici posjeduju dodatne terapijske osobine koje su došle do izražaja pri liječenju nekih kroničnih upalnih oboljenja i zaraznih bolesti. Najčešće se radi o stanjima karakteriziranim snažnom upalnom reakcijom u kojoj dominiraju neutrofilni, a koja slabo ili nikako ne odgovaraju na klasične protuupalne lijekove. Otkriće imunomodulatornih svojstava makrolida klasičan je primjer tzv. reverzne farmakologije, gdje su kliničke opservacije učinka lijeka izvan inicijalnog terapijskog područja djelovanja potakle detaljnija bazična istraživanja uočenog svojstva. Ta su istraživanja dovela do jasnijeg opisa samih učinaka te razumijevanja istih i postavila osnovu za sljedeće korake. Na kliničarima je da prepoznaju potencijal u imunomodulaciji potaknutoj makrolidima, dok znanstvenici koji se bave otkrivanjem novih lijekova svoje snage trebaju usmjeriti u pravcu otkrića novih imunomodulatornih makrolida koji nisu antibiotici. Naime, s ciljem nepoticanja razvoja rezistencije, uporaba makrolida u nefektivne svrhe, usprkos vrlo jedinstvenom terapijskom profilu ovih molekula, ograničena je samo na indikacije za koje ne postoji odgovarajuća alternativna terapija.

Literatura

- [1] Iacoviello VR, Zinnere SH. Macrolides: a clinical overview. U: Schönfeld W, Kirst HA, ur. *Macrolide antibiotics*. Berlin: Birkhauser-Verlag; 2002, str. 15–24.
- [2] Shryock TR, Mortensen JE, Baumholtz M. The effect of macrolides on the expression of bacterial virulence mechanisms. *J Antimicrob Ther* 1998;41:37–46.
- [3] Lagrou K, Peetermans WE, Jorissen M, Verhaegen J, Van Damme J, Van Eldere J. Subinhibitory concentrations of erythromycin reduce pneumococcal adherence to respiratory epithelial cells in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:717–23.
- [4] Vraneš J. Effect of subminimal inhibitory concentrations of azithromycin on adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to polystyrene. *J Chemother* 2000;12:280–5.
- [5] Tateda K, Standiford TJ, Pechere JC, Yamaguchi K. Regulatory effects of macrolides on bacterial virulence: potential role as quorum-sensing inhibitors. *Curr Pharm Des* 2004;10:3055–65.
- [6] Pechere JC. Azithromycin reduces the production of virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* by inhibiting quorum sensing. *Jpn J Antibiot* 2001;54(Suppl.C):87–9.
- [7] Jain R, Danziger LH. The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamic overview. *Curr Pharm Des* 2004;10:3045–53.
- [8] Bosnar M, Kelnerić Z, Munić V, Eraković R, Parnham MJ. Cellular uptake and efflux of azithromycin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, and cethromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2372–7.
- [9] Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. 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;33:277–82.
- [10] Panteix G, Guillaumond B, Harf R, Desbos A, Sapin V, Leclercq M, i sur. In-vitro concentration of azithromycin in human phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl.E):1–4.
- [11] Amsden GW. Pharmacological considerations in the emergence of resistance. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(Suppl.1):S7–14.
- [12] Culić O, Eraković V, Cepelak I, Barisik K, Brajsa K, Ferencić Z, i sur. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277–89.
- [13] Frank MO, Sullivan GW, Carper HT, Mandell GL. In vitro demonstration of transport and delivery of antibiotics by polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2584–8.
- [14] Mandell GL, Coleman E. Uptake, transport, and delivery of antimicrobial agents by human polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1794–8.
- [15] van Schilfgaarde M, Eijk P, Regelink A, van Ulsen P, Everts V, Dankert J, i sur. *Haemophilus influenzae* localized in epithelial cell layers is shielded from antibiotics and antibody-mediated bactericidal activity. *Microb Pathog* 1999;26:249–62.
- [16] Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004;125:70S–78S.
- [17] Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J* 2006;28:862–71.
- [18] Kudoh S. Applying lessons learned in the treatment of diffuse panbronchiolitis to other chronic inflammatory diseases. *Am J Med* 2004;117(Suppl. 9A):12S–19S.
- [19] McArdle JR, Talwalkar JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;28:347–60.
- [20] Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918–51.
- [21] Tateda K, Comte R, Pechere JC, Köhler T, Yamaguchi K, Van Delden C. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1930–3.

- [22] Imamura Y, Yanagihara K, Mizuta Y, Seki M, Ohno H, Higashiya-ma Y, i sur. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecano-yl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3457–61.
- [23] Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85:36–41.
- [24] Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE, i sur. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011;37:164–72.
- [25] He ZY, Ou LM, Zhang JQ, Bai J, Liu GN, Li MH, 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.
- [26] Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782–8.
- [27] Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:189–93.
- [28] Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114:923–30.
- [29] Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 2008;117:393–405.
- [30] Culić O, Eraković V, Parnham MJ. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2001;429:209–29.
- [31] Vanaudenaerde BM, Vos R, Meys I, De Vleeschauwer SI, Verleden SE, Widyastuti-Willems A, i sur. Macrolide therapy targets a specific phenotype in respiratory medicine: from clinical experience to basic science and back. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008;7:279–87.
- [32] Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S, Hrvacic B, Marjanovic N, Glojnaric I, 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.
- [33] Ivetić Tkalčević V, Bošnjak B, Hrvačić B, Bosnar M, Marjanović N, Ferenčić Z, i sur. Anti-inflammatory activity of azithromycin attenuates the effects of lipopolysaccharide administration in mice. *Eur J Pharmacol* 2006;539:131–8.
- [34] Halldorsson S, Gudjonsson T, Gottfredsson M, Singh PK, Gudmundsson GH, Baldursson O. Azithromycin maintains airway epithelial integrity during *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:62–8.
- [35] Murphy BS, Sundareshan V, Cory TJ, Hayes D Jr, Anstead MI, Feola DJ. Azithromycin alters macrophage phenotype. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:554–60.
- [36] Hodge S, Hodge G, Brozyna S, et al. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J* 2006;28:486–95.
- [37] Yamauchi K, Shibata Y, Kimura T, Abe S, Inoue S, Osaka D, i sur. Azithromycin suppresses interleukin-12p40 expression in lipopolysaccharide and interferon-gamma stimulated macrophages. *Int J Biol Sci* 2009;5:667–78.
- [38] Shinkai M, Foster GH, Rubin BK. Macrolide antibiotics modulate ERK phosphorylation and IL-8 and GM-CSF production by human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L75–85.
- [39] Abdelghaffar H, Vazifeh D, Labro MT. Erythromycin A-derived macrolides modify the functional activities of human neutrophils by altering the phospholipase D-phosphatidate phosphohydrolase transduction pathway: L-cladinoside is involved both in alterations of neutrophil functions and modulation of this transductional pathway. *J Immunol* 1997;159:3995–4005.
- [40] Abeyama K, Kawahara K, Iino S, Hamada T, Arimura S, Matsushita K, i sur. Antibiotic cyclic AMP signaling by "primed" leukocytes confers anti-inflammatory cytoprotection. *J Leukoc Biol* 2003;74:908–15.
- [41] Schultz MJ, Speelman P, Hack CE, Buurman WA, van Deventer SJ, van Der Poll T. Intravenous infusion of erythromycin inhibits CXC chemokine production, but augments neutrophil degranulation in whole blood stimulated with *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:235–40.
- [42] Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562–72.
- [43] 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.
- [44] García Vázquez E, Mensa J, Martínez JA, Marcos MA, Puig J, Ortega M, i sur. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:190–5.
- [45] Metersky ML, Ma A, Houck PM, Bratzler BW. Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 2007;131:466–73.
- [46] Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttorp N. 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.
- [47] Hirata T, Ogawa E, Takenaka K, Kawashita F. Suppression of post-operative systemic inflammatory response syndrome with clarithromycin following lung cancer surgery. *Eur Surg Res* 2004;36:13–9.
- [48] Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechere JC, Routsis C, Plachouras D, Kollias S, Raftogiannis M, i sur. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;46:1157–64.
- [49] Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009;33:153–9.
- [50] Sawabuchi T, Suzuki S, Iwase K, Ito C, Mizuno D, Togari H, i sur. Boost of mucosal secretory immunoglobulin A response by clarithromycin in paediatric influenza. *Respirology* 2009;14:1173–9.
- [51] 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.
- [52] Viasus D, Ramón Pano-Pardo J, Cordero E, Campins A, López-Medrano F, Villoslada A, i sur. Effect of immunomodulatory thera-

- pies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect* 2011;62:193–99.
- [53] Marjanovic N. Protuupalno djelovanje makrolidnih antibiotika na kliničkim uzorcima oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti i kroničnog rinosinusitisa. Dizertacija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2010, 108 str.
- [54] Nagai H, Shishido H, Yoneda R, Yamaguchi E, Tamura A, Kurashima A. Long-term low-dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 1991; 58:145–9.
- [55] Akira M, Higashihara T, Sakatani M, Hara H. Diffuse panbronchiolitis: follow-up CT examination. *Radiology* 1993;189:559–62.
- [56] Oda H, Kadota J, Kohno S, Hara H. Erythromycin inhibits neutrophil chemotaxis in bronchoalveoli of diffuse panbronchiolitis. *Chest* 1994;106:1116–23.
- [57] Ichikawa Y, Hotta M, Sumita S, Fujimoto K, Oizumi K. Reversible airway lesions in diffuse panbronchiolitis. Detection by high-resolution computed tomography. *Chest* 1995;107:120–5.
- [58] Shirai T, Sato A, Chida K. Effect of 14-membered ring macrolide therapy on chronic respiratory tract infections and polymorphonuclear leukocyte activity. *Intern Med* 1995;34:469–74.
- [59] Sakito O, Kadota J, Kohno S, Abe K, Shirai R, Hara K. Interleukin 1 beta, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 8 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis: a potential mechanism of macrolide therapy. *Respiration* 1996; 63:42–8.
- [60] Fujii T, Kadota J, Morikawa T, Matsubara Y, Kawakami K, Iida K i sur. Inhibitory effect of erythromycin on interleukin 8 production by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3-stimulated THP-1 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1548–51.
- [61] Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1829–32.
- [62] Kadota J, Mukae H, Ishii H, Nagata T, Kaida H, Tomono K i sur. Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respir Med* 2003;97:844–50.
- [63] Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, eRosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002;360:978–84.
- [64] Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212–6.
- [65] Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, i sur. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749–56.
- [66] Pirzada OM, McGaw J, Taylor CJ, Evererd ML. Improved lung function and body mass index associated with long-term use of Macrolide antibiotics. *J Cyst Fibros* 2003;2:69–71.
- [67] Hansen CR, Pressler T, Koch C, Hoiby N. Long-term azithromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study. *J Cyst Fibros* 2005;4:35–40.
- [68] Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895–902.
- [69] Steinkamp G, Schmitt-Grohe S, Döring G, Staab D, Pfründer D, Beck G, i sur. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Respir Med* 2008;102: 1643–53.
- [70] Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, i sur. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707–15.
- [71] Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:121–5.
- [72] Verleden GM, Dupont LJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2004;77:1465–7.
- [73] Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, Saute M, Bakal I, Kramer MR. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1440–3.
- [74] Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ, i sur. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:772–5.
- [75] Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A, i sur. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005;25:490–3.
- [76] Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:566–70.
- [77] Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, i sur. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1358–68.
- [78] Jain R, Hachem RR, Morrell MR, Trulock EP, Chakinala MM, Yusef RD, i sur. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:531–7.
- [79] Lam DC, Lam B, Wong MK, Lu C, Au WY, Tse EW, i sur. Effects of Azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT—a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2011, u tisku.
- [80] Stahl JE, Barza M, DesJardin J, Martin R, Eckman MH. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2576–80.
- [81] Lentino JR, Krasnicka B. Association between initial empirical therapy and decreased length of stay among veteran patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:61–6.
- [82] Trowbridge JF, Artymowicz RJ, Lee CE, Brown PD, Farber MS, Kernan W, i sur. Antimicrobial selection and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia. *JCOM* 2002; 9:613–9.
- [83] Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003;123: 1503–11.
- [84] Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, i sur. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:389–95.