7 profili klinicznych chorych z zakażeniami układu oddechowego, u których należy stosować azytromycynę

7 clinical profiles of patients with infection of the respiratory tract in whom it is worth to use of azithromycin

Tadeusz Płusa
EMC Instytut Medyczny SA, Oddział Chorób Wewnętrznych i Chorób Płuc, Szpital im. św. Anny w Piasecznie

For non-commercial use only

Streszczenie: Zakażenia układu oddechowego wciąż stanowią zagrożenie zdrowia i życia. Z tego powodu nowe generacje antybiotyków powinny się cechować szerokim spektrum działania i penetracją do nabłonka dróg oddechowych oraz miąższu płucnego. Azytromycyna charakteryzuje się ponadto zdolnością do wnikania do wnętrza makrofagów i niszczenia tam bakterii atypowych. Powyższe cechy wraz ze zdolnością do wpływania na procesy immunologiczne dają azytromycynie szczególne miejsce we współczesnych zaleceniach terapeutycznych.

Abstract: Respiratory infections still pose a threat to health and life. For this reason, new generations of antibiotics should be characterized by a broad spectrum of activity, penetration of the epithelium of the airways and lung parenchyma. The azithromycin is also characterized by the ability to penetrate into macrophages, and destruction of atypical bacteria. The above features with the ability to affect the immune processes point azithromycin to a particular place in modern recommendations of therapy.

Słowa kluczowe: azytromycyna, zewnątrzpochodne zapalenia płuc, astma, POChP, rozstrzenia, mukowiscydoza
Key words: azithromycin, community acquired pneumonia, asthma, COPD, bronchiectasis, mucoviscidosis

Wstęp

Makrolidy (klarytromycyna, azytromycyna) i ketolidy (telitromycyna, solitromycyna) znalazły uzasadnione zastosowanie w leczeniu ciężkich zakażeń układu oddechowego. Azytromycyna ze względu na szeroką aktywność przeciwbakteryjną i korzystny wpływ na mechanizmy immunologiczne zyskuje coraz szersze wskazania do stosowania. Jednak głównym spektrum działania antybiotyku pozostają zakażenia obserwowane w układzie oddechowym pod postacią zapaleń oskrzeli, zaostrzeń astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz zewnątrzszpitalnych zapaleń płuc. We wskazaniach do stosowania leku uwzględniono także zapalenia zatok, gardła i migdałków oraz zapalenie ucha środkowego [1].

Profil 1.

Chorzy na zewnątrzszpitalne zapalenie płuc

Zewnątrzszpitalne zapalenie płuc (CAP, *community-acquired pneumonia*) jest nadal najczęściej stwierdzaną chorobą o ciężkim przebiegu wywołaną przez drobnoustroje. Około 20% pacjentów wymaga hospitalizacji, a umieralność waha się między 30% a 50%, w zależności od patogenu, chorób współistniejących i stosowanego leczenia [2, 3]. We wnioskach z prowadzonych analiz podkreśla się, że podane wyżej odsetki nie ulegają zmniejszeniu mimo dokonującego się postępu w zakresie rozpoznawania i leczenia [4, 5].

W patogenezie choroby należy zwrócić uwagę na to, że proces zapalny toczący się w miąższu płucnym doprowadza do wypełnienia pęcherzyków płucnych

Alergoprofil 2016, Vol. 12, Nr 4, 162-168
Pracę otrzymano: 2016.12.07
Zaakceptowano do druku: 2016.12.09
"Copyright by Medical Education"
© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 08:16,02

płynem, co w znacznym stopniu utrudnia właściwe utlenowanie organizmu [6]. W zapaleniu tym aktywnie uczestniczą cytokiny, takie jak interleukiny (IL) 10, 8, 6, które można uznać za markery ostrej fazy [7]. Ostatnio wykazano, że zwiększone stężenia IL-6 i IL-10 korelowały ze zwiększoną umieralnością, szczególnie w grupach o ciężkim przebiegu [8], wynikającą z podwyższenia ryzyka sepsy i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*). Z tego powodu coraz częściej w leczeniu CAP wdraża się glikokortykosteroidy (GKS), które łagodzą działanie aktywnych cytokin prozapalnych [9]. Natomiast w ciężkich przypadkach CAP powikłanych sepsą i ARDS, w których występuje niedobór GKS zależny od stanu krytycznego (CIRCI, *critical illness-related corticosteroid insufficiency*), niezbędna jest terapia uzupełniająca ten niedobór [10]. Wykazano bowiem, że u chorych na CAP o ciężkim przebiegu dochodzi do niewydolności kory nadnerczy [11], a wiadomo, że obniżenie stężenia endogennych GKS poniżej poziomu fizjologicznego zwiększa ciężkość choroby [12]. Potwierdzono to w metaanalizie badań klinicznych przeprowadzonych u 528 chorych z objawami ciężkiego CAP, w której jednoznacznie udokumentowano znamienne zmniejszenie umieralności dzięki stosowaniu GKS [13].

W leczeniu CAP zaleca się amoksycylinę z kwasem klawulanowym, a w przypadku obecności zakażenia bakteriami atypowymi – dołączenie makrolidu [14]. Działanie azytromycyny jest szersze niż typowego makrolidu, obejmuje m.in. immunomodulację (wykorzystywaną w terapii astmy) [15, 16] i wpływ na szereg cytokin prozapalnych [17], dlatego coraz częściej stosuje się go do kontrolowania procesu zapalnego toczącego się w miąższu płucnym.

Wprowadzana od niedawna nowa generacja ketolidów (solitromycyna) ma działanie przeciwbakteryjne [18] i przeciwzapalne, dzięki czemu wpływa bezpośrednio na czynnik jądrowy κB (NF-κB, *nuclear factor κB*) [19, 20]. W badaniach *in vitro* wykazano dwukrotnie większą skuteczność solitromycyny w stosunku do telitromycyny w odniesieniu do pneumokoków opornych na pozostałe makrolidy, *Haemophilus influenzae* oraz bakterii atypowych. W badaniach III fazy solitromycynę podawaną raz dziennie dożylnie (pierwszego dnia 800 µg, a następnie 400 µg przez 2–5 dni) porównano z moksyfloksacyną i uzyskano bardzo dobry efekt kliniczny u chorych na bakteryjne CAP [21].

Azytromycyna ma zdolność do wnikania do wnętrza makrofagów i granulocytów wielojądrzastych, które w warunkach fizjologicznych zapewniają względną sterylność dróg oddechowych (tab. 1) [22]. Dzięki tej właściwości azytromycyna działa niszcząco na bakterie atypowe, które zostały sfagocytowane przez makrofagi i w ich wnętrzu się namnażają [23]. Gdy powyższe wyniki połączymy z wiedzą o penetracji azytromycyny do dróg oddechowych i miąższu płucnego [24], to wybór w leczeniu chorych na CAP jest oczywisty.

Profil 2.

Chorzy na astmę z objawami zaostrzenia infekcyjnego

Miejsce makrolidów w leczeniu astmy potwierdzono w wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Jak wspomniano wyżej, poza działaniem przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym mają one znaczną aktywność immunomodulacyjną. Skuteczność kliniczna azytromycyny w zaostrzeniach astmy neutrofilowej jest szczególnie podkreślana, gdyż hamowanie cytokin prozapalnych przez lek wpływa na patomechanizm zapalenia [16].

Makrolidy hamują ostre procesy zapalne w układzie oddechowym przez zmniejszanie stężenia i aktywności mediatorów uczestniczących w procesie zapalenia [25] (hamowanie wytwarzania IL-6, IL-8 i TNF-α przez neutrofile, zmniejszenie wytwarzania elastaz i czynników utleniających, zmniejszenie stężenia mieloperoksydazy i deaminazy adenozynowej, a także bradykininy, histaminy i substancji P) [26]. Ponadto mają wpływ na czynność neutrofilów, wyrażający się:

1. Zwiększaniem aktywności przeciwbakteryjnej na drodze pobudzenia mechanizmów obronnych gospodarza przez:
   - stymulowanie degranulacji niepobudzonych neutrofilów
   - hamowanie wybuchu tlenowego w fazie spoczynkowej

Tabela 1. *Porównawcze zestawienie danych o penetracji antybiotyków do wnętrza komórki [22].*

Antybiotyk	Penetracja	Kumulacja	Umiejscowienie	Uwalnianie
Aminoglikozydy	bardzo wolna (dni)	bardzo wolna	liposomy	bardzo wolne (tygodnie)
β-laktamy	ograniczona	brak	cytozol	szybkie
Fluorochinolony	szybka	4–8-krotna	fagosomy, liposomy	szybkie (min)
Makrolidy	wolna (1–2 h)	bardzo duża (> 100-krotna)	liposomy (w > 90%)	powolne (dni)

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 08:16,02

- pobudzanie neutrofilów (ochrona tkanek przed uszkadzającym wpływem wolnych rodników tlenowych).

2. Oddziaływaniem na migrację neutrofilów:
   - hamowanie napływania neutrofilów do wydzieliny oskrzelowej pod wpływem stymulacji lipopolisacharydami (LPS) bakteryjnymi w badaniach doświadczalnych [27]
   - zmniejszanie ekspresji integryn adhezyjnych (MAC-1, *membrane-attack complex 1*) na pobudzonych neutrofilach
   - hamowanie wytwarzania chemokin chemotaktycznych (IL-8)
   - hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) na komórkach nabłonka oddechowego [28].

Wykazano ponadto, że azytromycyna stymuluje apoptozę neutrofilów i hamuje aktywację czynnika transkrypcyjnego NF-κB, który wpływa na IL-8 – główny regulator napływania i apoptozy neutrofilów [29]. Opisanie genu *Th2* złożonego z periostyny, regulatora kanału chlorkowego (CLCA1, *chloride channel regulator 1*), i serpiny B w komórkach nabłonka oddechowego chorych na astmę stało się podstawą do wyłonienia nowych fenotypów – *Th2-high* i *Th2-low*. Centralnym regulatorem zmian powstających pod wpływem danego fenotypu jest IL-13, na którą oddziałuje azytromycyna, powodując znamienne zmniejszenie jej stężenia [30]. Fakt ten stawia azytromycynę w nowym świetle z możliwością dalszego wpływania na immunopatomechanizm choroby.

Badanie kliniczne AZALEA (*AZithromycin Against pLacebo for acute Exacerbations of Asthma*) [31] przeprowadzono na 199 chorych na astmę w okresie zaostrzenia, których wyselekcjonowano spośród 4582 pacjentów obserwowanych w 31 ośrodkach, poddanych leczeniu azytromycyną (500 mg raz dziennie przez 3 kolejne dni) w porównaniu z placebo. U 6% badanych potwierdzono obecność zakażenia wywołanego przez bakterie atypowe, a u 18,1% chorych – przez wirusy. Nie ujawniono istotniejszych różnic w długości czasu potrzebnego do uzyskania zmniejszenia objawów o 50% w obu grupach, w oparciu o wskaźnik jakości życia w zaostrzeniu astmy (AQLQ, *Acute Asthma Quality of Life Questionnaire*) i wartości wskaźników badań czynnościowych oddychania. Przyczyną podjęcia badań były wcześniejsze dane, które wskazywały, że stosowana przez 10 dni telitromycyna w zakażeniach bakteriami atypowymi u chorych na astmę była skuteczna, ale powodowała szereg działań niepożądanych, w odróżnieniu od azytromycyny, która jest o wiele bezpieczniejsza. Ponadto ujawniono, że spośród makrolidów jedynie azytromycyna ma istotne działanie przeciwwirusowe (w mechanizmie zwiększania wytwarzania interferonów) [31].

W klinicznym badaniu chorych na ciężką astmę nieeozynofilową stosowano azytromycynę w małych dawkach w ramach profilaktyki przed zaostrzeniami przez 26 tygodni. Stwierdzono, że jedynie wskaźnik AQLQ znamiennie się poprawił, parametry oddechowe pozostały bez istotnych zmian, z niewielką tendencją do zmniejszenia ryzyka zaostrzenia [32]. Ponieważ podobnych badań przeprowadzono niewiele, gdyż długotrwałe podawanie leku może łączyć się z działaniami ubocznymi (wydłużenie odcinka QT, ototoksyczność), współczesne zalecenia ERS (*European Respiratory Society*)/ATS (*American Thoracic Society*) pozwalają na stosowanie azytromycyny w dłuższych kursach, szczególnie u chorych wymagających podawania GKS, ale przy złej tolerancji GKS, i u pacjentów, u których liczba eozynofilów jest mniejsza niż $0{,}2 \times 10^9$/l [33].

Profil 3.

Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w okresie zaostrzenia

Ryzyko zaostrzeń w przebiegu POChP stanowi jedno z istotniejszych kryteriów określających skuteczność leczenia. Ponieważ patogenami wywołującymi zaostrzenia coraz częściej są bakterie atypowe (*Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae*), *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* oraz bakteria tworząca biofilm – *Pseudomonas aeruginosa*, makrolidy, a zwłaszcza azytromycyna, stanowiły przedmiot szeregu badań klinicznych [34].

Podkreśla się, że bakteriostatyczny mechanizm działania azytromycyny (podobnie jak i pozostałych makrolidów) obejmuje blokowanie syntezy białek bakterii na drodze interakcji z miejscem transferazy peptydowej podjednostki 50S rybosomu oraz na drodze interakcji z II domeną w A752 i V domeną w A2059 łańcucha 23S rRNA. Powstający w tej reakcji kompleks antybiotyku z częścią rybosomu zakłóca proces transpeptydacji [35].

Zakażenia wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* w POChP są szczególnie trudne do leczenia, ponieważ wytworzony biofilm komplikuje przechodzenie do niego antybiotyków i w większości przypadków zaostrzenia stanu trwają długo. Wykazano, że azytromycyna i fluorochinolony wykorzystują kanały wodne w biofilmie i penetrują do jego wnętrza, a następnie niszczą bakterie [36]. Należy podkreślić, że zdolność

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 08:16,02

azytromycyny do uszkadzania i hamowania polimeryzacji induktorów biofilmu, tzw. alginatów odpowiedzialnych za porozumiewanie się bakterii (QS, *quorum sensing*), ma istotne znaczenie w patomechanizmie zakażenia, jest bowiem możliwe uzyskanie znacznej supresji wirulencji tych patogenów [37]. Przekłada się to na poprawę stanu i zmniejszenie częstości zaostrzeń poinfekcyjnych [34, 38].

Skuteczność azytromycyny w zaostrzeniach POChP wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, które także tworzą biofilmy, została potwierdzona, również w działaniach prewencyjnych [38]. Podobną skuteczność azytromycyny odnotowano w przypadku zakażeń grzybiczych rozwijających się w cewnikach. Leczenie to określono jako ALT (*antimicrobial lock therapy*), zwłaszcza w odniesieniu do komórek planktonowych uwalnianych z biofilmu [39]. Ostatnio opublikowane dane wskazują, że aztyromycyna ma istotne działanie przeciwwirusowe, potrafi bowiem zwiększać ekspresję interferonów (IFN-β i IFN-λ_1) w komórkach nabłonka oddechowego. Dzięki tej aktywności jest skuteczna w zakażeniu rinowirusem RV-16 w ciężkim zaostrzeniu POChP, przy czym stosowany równolegle budezonid nie zmniejsza efektu antybiotyku [40].

Podejmowane są także badania nad podawaniem azytromycyny w ramach profilaktyki przed zaostrzeniami. Wykazano, że jej stosowanie w POChP z częstymi zaostrzeniami przez 3 miesiące (500 mg/24 h przez pierwsze 3 dni, a następnie 250 mg co 2 dni) zmniejszyło częstość zaostrzeń i ich ciężkość, co może stanowić praktyczną rekomendację terapeutyczną [41, 42].

Profil 4.

Chorzy z rozstrzeniami oskrzeli

Rozstrzenie oskrzeli stanowią istotny problem terapeutyczny, szczególnie gdy są zakażone bakteriami tworzącymi biofilm. Za częste i ciężkie zaostrzenia odpowiada zwykle *Pseudomonas aeruginosa*. Metaanaliza prób leczenia (26 badań przeprowadzonych na 1898 chorych) wykazała skuteczność kolistyny, tobramycyny, aztreonamu, ale leczenie było obarczone ciężkimi działaniami niepożądanymi, do bronchospazmu włącznie [43]. Znaczne zmniejszenie liczby zaostrzeń nastąpiło po zastosowaniu doustnym azytromycyny. Doprowadziło to do poprawy jakości życia, wartości wskaźników spirometrycznych oraz zapewniło całkowite bezpieczeństwo leczenia [44].

Relatywnie nowym kierunkiem kontrolowania zakażenia w drogach oddechowych, w tym w rozstrzeniach oskrzeli, jest wziewne podawanie antybiotyków. W tej terapii należy liczyć się z powikłaniami, ponieważ nie każdy antybiotyk będzie tolerowany w drogach oddechowych. Prowadzone są badania kliniczne z kolistyną, tobramycyną, aztreonamem i fluorochinolonami podawanymi wziewnie. Z badań wyłączono makrolidy, ponieważ ze względu na wielkość cząsteczki mogą wywoływać znaczne działania niepożądane [45].

Profil 5.

Chorzy z objawami zakażenia układu oddechowego wywołanego przez bakterie atypowe

W leczeniu zakażeń atypowych należy uwzględniać charakter patogenów, w tym ich główną cechę – wnikanie do makrofagów i namnażanie się w nich [46]. Nie ujawniono dotychczas badań, które wskazywałyby na tworzenie biofilmu przez bakterie atypowe (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Dlatego zasadniczy kierunek działania skutecznego antybiotyku powinny stanowić jego zdolność do wnikania w komórkę i właściwe spektrum przeciwbakteryjne. Lekiem z wyboru w zakażeniach wywołanych przez bakterie atypowe są: makrolidy, tetracykliny i fluorochinolony [14].

Zdolność azytromycyny do wnikania w makrofag i niszczenia w nim bakterii została udokumentowana w badaniach *in vitro* i w licznych obserwacjach klinicznych [47]. Na ich podstawie przygotowano rekomendacje dotyczące racjonalnej antybiotykoterapii [14]. Azytromycyna jest dobrze absorbowana i ma wydłużony czas utrzymywania się w surowicy, a czas jej połowicznego rozpadu wynosi 24–96 h [48]. Ma wysokie powinowactwo do tkanek i komórek (makrofagów, fibroblastów), w których uzyskuje 10–100 razy wyższe stężenie niż we krwi. Nie wpływa na układ cytochromu P450 [49].

Profil 6.

Rozsiane zapalenie oskrzelików i zarostowe zapalenie oskrzelików

Najbardziej spektakularny przykład skuteczności immunomodulacyjnej makrolidów w chorobach płuc stanowi rozsiane zapalenie oskrzelików (DPB, *diffuse panbronchiolitis*) [50]. Notowane głównie w Japonii i Korei Południowej, jest schorzeniem o nieustalonej etiologii. Nacieki zapalne w ścianie oskrzelików składające się z limfocytów, plazmocytów i piankowatych histiocytów dają obraz zmian drobnoguzkowych w badaniach radiologicznych płuc i prowadzą w mechanizmie tzw. pułapki powietrza do hiperinflacji oraz rozdęcia płuc [51]. Chorobie często towarzyszy prze-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 08:16,02

wlekłe zapalenie zatok przynosowych i podwyższone miano zimnych aglutynin w surowicy. W 1984 r., przed wprowadzeniem do leczenia DPB makrolidów, 5-letnie przeżycia uzyskiwano jedynie u 26% chorych, obecnie przeżycie 10-letnie osiąga aż 94% [50]. Makrolidy w dawkach mniejszych niż w przypadku zakażeń poprawiają wskaźniki spirometryczne i wymianę gazową w płucach chorych w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, przy czym są dobrze tolerowane nawet w wieloletniej terapii [52]. W materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego chorych na DPB znacznie zwiększony jest odsetek granulocytów obojętnochłonnych, uwalniających elastazę i mieloperoksydazę oraz liczne mediatory zapalne prowadzące do dysfunkcji nabłonka dróg oddechowych. W wielu badaniach dowiedziono, że u chorych na uogólnione zapalenie oskrzelików makrolidy zmniejszają akumulację neutrofilów, limfocytów (zwłaszcza aktywowanych komórek CD8+) oraz stężenie IL-1β i IL-8 w BALF (*bronchoalveolar lavage fluid*), chronią nabłonek oskrzelowy przed szkodliwym działaniem bioaktywnych fosfolipidów, a także poprawiają klirens śluzowo-rzęskowy nabłonka [53–55].

W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień o korzystnym działaniu immunomodulacyjnym makrolidów (azytromycyny) w zarostowym zapaleniu oskrzelików (BOS, *bronchiolitis obliterans syndrome*), będącym jedną z form odrzucania przeszczepu u chorych po transplantacji płuc [56, 57].

Profil 7.

Mukowiscydoza

Wachlarz właściwości przeciwzapalnych makrolidów coraz częściej próbuje się wykorzystywać w leczeniu mukowiscydozy, której podstawowym patomechanizmem jest upośledzenie klirensu śluzówkowo-rzęskowego na skutek genetycznie uwarunkowanej nieprawidłowej funkcji kanałów chlorkowych w komórkach, w tym komórkach nabłonka dróg oddechowych. Dowiedziono, że wielomiesięczne przyjmowanie azytromycyny przez chorych na mukowiscydozę wpływa korzystnie na poprawę wskaźników mechaniki oddychania i jakości życia [58, 59]. Korzystny efekt działania azytromycyny na mechanikę oddychania prawdopodobnie jest następstwem działania zmniejszającego hipersekrecję śluzu i usprawniającego oczyszczanie śluzowo-rzęskowe [51]. W wieloośrodkowym badaniu oceniającym skuteczność przewlekłego stosowania azytromycyny przez 12 miesięcy u chorych na mukowiscydozę (250 mg lub 500 mg raz dziennie przez 3 dni w tygodniu vs placebo) stwierdzono, że chociaż w grupie leczonej makrolidem nie nastąpiła istotna poprawa w zakresie wskaźników spirometrycznych (FEV_1) w stosunku do grupy placebo, to jednak częstość zaostrzeń mukowiscydozy była dwukrotnie niższa – iloraz szans = 0,50 (95% CI: 0,32–0,79; $p < 0,005$) [60]. Niestety, wyniki najnowszych badań nad długotrwałym stosowaniem azytromycyny u chorych na mukowiscydozę nie są tak optymistyczne [61, 62].

Podsumowanie

Miejsce azytromycyny w zakażeniach układu oddechowego zostało potwierdzone w wielu badaniach klinicznych i obserwacjach ambulatoryjnych. Szerokie spektrum, doskonała penetracja do dróg oddechowych i miąższu płucnego oraz do wnętrza makrofagów powodują, że jest to antybiotyk szczególnie przeznaczony do stosowania w zakażeniach wywołanych przez bakterie, w tym *Pseudomonas aeruginosa* i bakterie atypowe. Z kolei właściwości immunomodulacyjne sprawiają, że podejmowane są próby jego przewlekłego stosowania, m.in. w astmie.

Piśmiennictwo:

1. *Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R.: Macrolides, ketolides, and glycylcyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. Infect. Dis. Clin. North Am. 2009, 23(4): 997--1026: ix-x.*
2. *Woodhead M., Welch C.A., Harrison D.A. et al.: Community--acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Data-base. Crit. Care 2006, 10(supl. 2): S1.*
3. *Said M.A., Johnson H.L., Nonyane B.A. et al.: Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. PLoS One 2013, 8(4): e60273.*
4. *Alvarez-Lerma F., Torres A.: Severe community-acquired pneumonia. Curr. Opin. Crit. Care 2004, 10(5): 369-374.*
5. *Wunderink R.G., Waterer G.W.: Clinical practice. Community--acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 2014, 370(6): 543--551.*
6. *Mandell L.A.: Community-acquired pneumonia: An overview. Postgrad Med. 2015, 127(6): 607-615.*
7. *Endeman H., Meijvis S.C., Rijkers G.T. et al.: Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2011, 37(6): 1431-1438.*
8. *Martinez R., Menendez R., Reyes S. et al.: Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2011, 37(2): 393-399.*
9. *Aliberti S., Brambilla A.M., Chalmers J.D. et al.: Phenotyping community-acquired pneumonia according to the pres-*

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 08:16,02

ence of acute respiratory failure and severe sepsis. Respir. Res. 2014, 15: 27.

10. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al.: Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit. Care Med. 2008, 36(6): 1937-1949.
11. Salluh J.I., Verdeal J.C., Mello G.W. et al.: Cortisol levels in patients with severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2006, 32(4): 595-598.
12. Salluh J.I., Bozza F.A., Soares M. et al.: Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. Chest 2008, 134(5): 947-954.
13. Bi Y., Yang J., Wang Y. et al.: Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: an updated systematic review and meta-analysis. Plos One 2016, Nov 15: 1-15 [doi: 10.1371/journal.pone.0165942].
14. Hryniewicz W., Albrecht P., Radzikowski A.: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, 2016.
15. Knyazhitskiy A., Masson R.G., Corkey R. et al.: Beneficial response to macrolide antibiotic in a patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. Chest 2008, 134(1): 185-187.
16. Wong E.H., Porter J.D., Edwards M.R. et al.: The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. Lancet Respir. Med. 2014, 2(8): 657-670.
17. Cecrdlova E., Petrickova K., Kolesar L. et al.: Manumycin A downregulates release of proinflammatory cytokines from TNF alpha stimulated human monocytes. Immunol. Lett. 2016, 169: 8-14.
18. Rodgers W., Frazier A.D., Champney W.S.: Solithromycin inhibition of protein synthesis and ribosome biogenesis in Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae. Antimicrob. Agents Chemother. 2013, 57(4): 1632-1637.
19. Kobayashi Y., Wada H., Rossios C. et al.: A novel macrolide solithromycin exerts superior anti-inflammatory effect via NF-κB inhibition. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2013, 345(1): 76--84.
20. Viasus D., Ramos O., Ramos L. et al.: Solithromycin for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. Expert Rev. Respir. Med. 2016 [doi: 10.1080/17476348.2017.1249852].
21. Van Bambeke F., Tulkens P.M.: The role of solithromycin in the management of bacterial community-acquired pneumonia. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 2016, 14(3): 311-324.
22. Cazzola M., D'Amato G., Matera M.G.: Intrapulmonary penetration of antimicrobials and implications in the treatment of lower respiratory tract infections. W: Cazzola M., Blasi F., Ewig S. (red.): Antibiotics and the lung. Eur. Respir. Mon. Sheffield 2004:13-44.
23. Zheng S., Matzneller P., Zeitlinger M. et al.: Development of a population pharmacokinetic model characterizing the tissue distribution of azithromycin in healthy subjects. Antimicrob. Agents Chemother. 2014, 58(11): 6675-6684.
24. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B.: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J. Antimicrob. Chemother. 1990, 25(supl. A): 73-82.
25. Tillotson G.S., Remington J.S.: Antimicrobial action and the human immune system. W: Gillespie S., Tillotson G. (red.): Novel perspectives in antibacterial action. Royal Society of Medicine Press Ltd. London (UK) 2002: 61-70.
26. Langelot M., Cellerin L., Germaud P.: Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in lung disease. Rev. Pneumonol. Clin. 2006, 62(4): 215-222.
27. Sanz M.J., Abu Nabah Y.N., Cerdá-Nicolás M. et al.: Erythromycin exerts in vivo anti-inflammatory activity downregulating cell adhesion molecule expression. Br. J. Pharmacol. 2005, 144: 190-201.
28. Tsai W.C., Rodriguez M.L., Young K.S. et al.: Azithromycin blocks neutrophil recruitment in Pseudomonas endobronchial infection. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004, 170: 1331--1339.
29. Tamaoki J.: The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest 2004, 125: 41S-51S.
30. Mertens T.C., Hiemstra P.S., Taube C.: Azithromycin differentially affects the IL-13-induced expression profile in human bronchial epithelial cells. Pulm. Pharmacol. Ther. 2016, 39: 14-20.
31. Johnston S.L., Szigeti M., Cross M. et al.: Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma: The AZALEA Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Ned. 2016, 176(11): 1630-1637.
32. Brusselle G.G., Vanderstichele C., Jordens P. et al.: Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicenter randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013, 68: 322-329.
33. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al.: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur. Respir. J. 2014, 43: 343-373.
34. Płusa T.: Współczesne leczenie chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Medpress, Warszawa 2012: 182-204.
35. Reinert R.R.: Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. J. Antimicrob. Chemother. 2004, 53(6): 918-927.
36. Giamerellos-Bourboulis E.J.: Macrolides beyond the conventional antimicrobias: a class of potent immunomodulators. Int. J. Antimicrob. Agents 2010, 31(1): 12-20.
37. Hoffmann N., Lee B., Hentzer M.: Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of Pseudomonas aeruginosa and attenuates chronic P. aeru-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 08:16,02

ginosa lung infection in Cftr(-/-) mice. Antimicrob. Agents Chemother. 2007, 51(10): 3677-3687.
38. Simpson J.L., Powell H., Baines K.J. et al.: The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial. PLoS One 2014, 9(8): e105609 [doi: 10.1371/journal.pone.0105609].
39. Ku T.S., Palanisamy S.K., Lee S.A.: Susceptibility of Candida albicans biofilms to azithromycin, tigecycline and vancomycin and the interaction between tigecycline and antifungals. Int. J. Antimicrob. Agents 2010, 36(5): 441-446.
40. Menzel M., Akbarshahi H., Bjermer L. et al.: Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. Sci. Rep. 2016, 6: 28698 [doi: 10.1038/srep28698].
41. Ni W., Shao X., Cai X. et al.: Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A meta-analysis. PLOS ONE 2015: 1-13 [doi: 10.1371/journal.pone.0121257].
42. Vermeersch K., Gabrovska M., Deslypere G. et al.: The Belgian trial with azithromycin for acute COPD exacerbations requiring hospitalization: an investigator-initiated study protocol for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016, 11: 687-696.
43. Orriols R., Hernando R., Ferrer A. et al.: Eradication therapy against Pseudomonas aeruginosa in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Respiration 2015, 90(4): 299-305.
44. Fjaellegaard K., Sin M.D., Browatzki A. et al.: Antibiotic therapy for stable non-CF bronchiectasis in adults – A systematic review. Chron. Respir. Dis. 2016 Aug 9. pii: 1479972316661923 [epub ahead of print].
45. Restrepo M.I., Keyt H., Reyes L.K.F.: Aerosolized antibiotics. Respir. Care 2015, 60(6): 762-773.
46. Reinert R.R.: Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. J. Antimicrob. Chemother. 2004, 53(6): 918-927.
47. Płusa T.: Makrolidy w zakażeniach układu oddechowego. Medpress, Warszawa 2007.
48. Lesley C., Segreti J.: Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. Drugs 1997, 53: 349-357.
49. Amacher D.E., Schomaker S.J., Retsema J.A.: Comparison of the effects of the new azalide antibiotic, azithromycin, and erythromycin estolate on rat liver cytochrome P-450. Antimicrob. Agents Chemother. 1991, 35: 1186-1190.
50. Kudoh S., Azuma A., Yamamoto M. et al.: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998, 157: 1829-1832.
51. Rubin B.K., Henke M.O.: Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. Chest 2004, 125: 70-78.
52. Kadota J., Mukae H., Ishii H. et al.: Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Respir. Med. 2003, 97: 844-850.
53. Iino Y., Toriyama M., Kudo K. et al.: Erythromycin inhibition of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor-alpha production by human monocytes in vitro. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1992, 101: 16-20.
54. Labro M.T.: Antibiotics as anti-inflammatory agents. Curr. Opin. Invest. Drugs 2002, 3: 61-68.
55. Labro M.T.: Cellular accumulation of macrolide antibiotics. Intracellular bioactivity. W: Schönfeld W., Kirst H. (red.): Macrolide Antibiotics. Birkhäuser Verlag AG, Bazylea 2002: 37-52.
56. Jain R., Hachem R.R., Morrell M.R. et al.: Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. J. Heart Lung Transplant. 2010, 29(5): 531-537.
57. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Ottevaere A. et al.: Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? J. Heart Lung Transplant. 2010, 29(12): 1358-1368.
58. Jaffe A., Francis J., Rosenthal M. et al.: Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. Lancet 1998, 351: 420.
59. Wolter J., Seeney S., Bell S. et al.: Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. Thorax 2002, 57: 212-216.
60. Clement A., Tamalet A., Leroux E. et al.: Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. Thorax 2006, 61(10): 895-902.
61. Kabra S.K., Pawaiya R., Lodha R. et al.: Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. J. Cyst. Fibros. 2010, 9(1): 17-23.
62. Saiman L., Anstead M., Mayer-Hamblett N. et al.; AZ0004 Azithromycin Study Group: Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA 2010, 303(17): 1707-1715.

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.
Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.
Etyka/Ethics:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Płusa
EMC Instytut Medyczny SA,
Szpital im. św. Anny w Piasecznie
05-500 Piaseczno, ul. Mickiewicza 39
tel.: (22) 735-41-13
e-mail: tadeusz.plusa@emc-sa.pl

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 08:16,02