

Azitromicin i kronične plućne bolesti

Azithromycin and Chronic Respiratory Diseases

NEVEN TUDORIĆ

Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

SAŽETAK ____ Azitromicin je vrlo brzo nakon dolaska u široku kliničku uporabu našao istaknuto mjesto u liječenju različitih bakterijskih infekcija, osobito u respiratornom sustavu. S vremenom je rastao broj istraživanja koja su utvrdila važne imunomodulatorne učinke makrolida, što je znatno proširilo indikacijsko područje azitromicina, makrolida koji u odnosu prema drugim makrolidima ima brojne komparativne prednosti. Za razliku od kratkotrajnog propisivanja azitromicina kao antimikrobnog agensa, njegovo se imunomodulatorno djelovanje očituje tek tijekom dugotrajne, višemjesečne kontinuirane primjene. Ovaj tekst kratak je osvrt na primjenu azitromicina u kroničnim respiratornim bolestima u kojima se djelovanje tog lijeka temelji upravo na njegovim imunomodulatornim učincima.

KLJUČNE RIJEČI: azitromicin, respiratorni sustav, bakterijske infekcije, imunomodulatorni učinak, kronične respiratorne bolesti

SUMMARY ____ Soon after it was introduced in everyday clinical practice, azithromycin became widely used for the treatment of a number of bacterial infections, especially those affecting the respiratory tract. Over time, a growing body of research found that macrolides exert significant immunomodulatory effects, thus significantly expanding indications for azithromycin, a macrolide antibiotic with numerous advantages over the other antibiotics from its class. As opposed to short-term use of azithromycin as an antimicrobial agent, its immunomodulatory effect is presented only after long-term use over a course of several months. This paper briefly addresses the use of azithromycin in patients with chronic respiratory diseases where the effects of the drug are based on its immunomodulatory effects.

KEY WORDS: azithromycin, respiratory tract, bacterial infections, immunomodulatory effect, chronic respiratory diseases



Azitromicin i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Tijek KOPB-a, primarno kronične i progresivne bolesti, kakvoća života, radna produktivnost i smrtnost uvelike ovise o težini i učestalosti akutnih pogoršanja, tj. akutnih egzacerbacija te bolesti. Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (AE-KOPB) najčešće su uzrokovane infekcijom dišnog sustava (1, 2), a kao dodatne čimbenike treba spomenuti izloženost okolišnim aeroonečišćenjima i iritansima (pušenje) te pogoršanje pridruženih, najčešće srčano-žilnih bolesti. Smatra se da su akutne egzacerbacije KOPB-a u 80% slučajeva uzrokovane infektivnim agensom, a da se u 50% tih slučajeva radi o bakterijskoj infekciji. U znatnog broja bolesnika s KOPB-om prisutna je trajna kolonizacija donjih dišnih putova patogenim mikroorganizmima, što je trajni potencijalni uzrok za AE, obično u stanjima oštećenja obrambenih mehanizama (virusna infekcija, aeroonečišćenja, iritansi i sl.). Akutna egzacerbacija može biti uzrokovana i infekcijom novim bakterijskim sojem (2). Najčešći bakterijski etiološki čimbenici jesu *Haemophilus influenzae* (HI), *Moraxella catarrhalis* (MC) i *Streptococcus pneumoniae* (SP), a u bolesnika s teškim KOPB-om i *Pseudomonas aeruginosa*. Atipični mikroorganizmi (*Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*) uzrokuju do 10% AE-KOPB-a. Najčešći virusni uzročnici, odgovorni za oko 30% AE-KOPB-a, jesu virusi influence i parainfluence, rinovirusi

te koronavirusi. Netipizirani HI najčešće je izolirani mikroorganizam (3). S obzirom na neke specifičnosti, vjeruje se da ova bakterija ima važnu ulogu ne samo u nastanku AE-KOPB-a nego i u ranoj kolonizaciji dišnog sustava i inicijaciji različitih patofizioloških zbivanja važnih za nastanak i progresiju KOPB-a. Liječenje AE-KOPB-a uključuje različite terapijske postupke pri čemu važnu ulogu ima racionalni odabir antibiotika (3, 4). U empirijskom liječenju AE-KOPB-a najčešće se rabe makrolidi, cefalosporini, penicilini širokog spektra i fluorokinoloni. Cilj primjene antibiotika u liječenju AE-KOPB-a jest olakšanje simptoma uzrokovanih infekcijom, prevencija relapsa te produženje perioda do sljedeće akutne egzacerbacije. Eradikacija uzročnog patogena snižava razinu upale u dišnim putovima, sustavnu upalnu reakciju, prevenira gubitak plućne funkcije i komplikacije (pneumonija, bronhiektazije) (3). Prije odluke o uvođenju antibiotika u liječenje akutne egzacerbacije potrebno je procijeniti jesu li indicirani. Korist od antibiotika to je veća što je akutna egzacerbacija KOPB-a teža. Sukladno ovoj činjenici općenito je prihvaćeno da je opravdano propisati antibiotik ako je akutna egzacerbacija karakterizirana znatnom progresijom simptoma te pojavom voluminoznijeg i purulentnog iskašljaja. Učinak antibiotika dvojen je u bolesnika s blagom egzacerbacijom, osobito ako nije prisutna znatnija gnojnost iskašljaja. U tim slučajevima valja razmotriti mogućnost neinfektivne ili virusne etiologije AE-KOPB-a.

Optimalan odabir antibiotika treba temeljiti na procjeni rizika od nepovoljnog ishoda liječenja AE-a, što sugerira odabir različitih antibiotika za bolesnike niskog i visokog rizika. Za potonju skupinu bolesnika odabiru se antibiotici širokog spektra. Liječenje AE-a pri kojem inicijalni, empirijski odabran antibiotik ne postigne uspjeh višestruko je skuplje od uspješnog liječenja (5). Stopa kliničkog neuspjeha može se sniziti primjerenim i logičnim odabirom antibiotika. Azitromicin i klaritromicin se u kontekstu ovih preporuka propisuju pri AE-KOPB-a u bolesnika nižeg rizika (dob < 65 god., FEV₁ > 50%, < 3 AE/god., bez pridruženih kardiovaskularnih bolesti). Radi jedinstvenog načina doziranja i sigurne primjene u ovih bolesnika azitromicin može biti preporučeni odabir u odnosu prema cefalosporinima, ketolidima, doksiciklinu ili trimetoprim/sulfametoksazolu (3, 6). U ovih bolesnika amoksicilin nije indiciran jer dva najvažnija patogena (netipizirani HI i *M. catarrhalis*) često stvaraju β-laktamazu (3).

Uz opisanu primjenu azitromicina u liječenju AE-KOPB-a treba spomenuti propisivanje azitromicina u njihovoj prevenciji. Aktualne smjernice GOLD (engl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) navode mogućnost propisivanja azitromicina i roflumilasta u bolesnika s čestim egzacerbacijama koje se javljaju usprkos primjeni inhalacijskih kortikosteroida i bronhodilatatora produženog djelovanja (7). Ova indikacija temelji se na poznatim imunomodulatornim učincima azitromicina (8). Preventivni učinak azitromicina na pojavu AE-KOPB-a utvrdila je, nakon nekoliko manjih opservacijskih ispitivanja, studija Alberta i suradnika (9). U ovom ispitivanju sudjelovala su 1142 bolesnika s teškim KOPB-om. U odnosu prema placebo azitromicin (250 mg/dan) znatno je smanjio broj AE-a (1,48 egzacerbacija/god. uz azitromicin u odnosu prema 1,83 uz placebo). Sukladni rezultati publicirani su u kasnijem Cochraneovu izvješću (10) te u radu nizozemskih autora koji su ispitali preventivne učinke azitromicina na pojavnost AE-KOPB-a u 92 bolesnika s teškim oblikom bolesti (500 mg/triput na tjedan, 12 mj.) (11). Uz azitromicin zabilježene su 1,94 akutne egzacerbacije na godinu, a uz placebo 3,22. Treba istaknuti potencijalni rizik od nuspojava, vjerojatno precijenjeno značenje reverzibilne ototoksičnosti, prolongaciju QTc-a (potencijalno važna u bolesnika s kardiovaskularnim rizikom) te razvoj rezistencije respiratornih patogena na azitromicin (12). Čini se da je potrebno individualno odvagati potencijalnu korist i rizik od prolongiranog, preventivnog propisivanja azitromicina u pojedinog bolesnika s KOPB-om (12).

Azitromicin i teška astma

Teška se astma, prema preporuci Radne skupine Američkoga torakalnog društva i Europskoga respiratornog društva, definira kao oblik bolesti u kojem je potrebno trajno liječenje preporučeno za GINA-ine (engl. *Global Initiative for Asthma*) stupnjeve 4 i 5 kako bi se spriječilo da bolest postane nekontrolirana te, nadalje, kao astma koja ostaje nekontrolirana unatoč ovoj terapiji (13). Ovaj oblik bolesti karakteriziraju teži poremećaj plućne funkcije, intenzivniji simptomi te potreba trajne, često kombinirane terapije. U ovih su bolesnika češća akutna pogoršanja bolesti (egzacerbacije), hitne medicinske intervencije i hospitalizacije. Konačno, teška je astma čimbenik rizika od infekcije donjih dišnih putova, uključujući pneumonije (14).

Teška astma biološki je heterogen entitet. Uz dobro definiran alergijski eozinofilni fenotip, dio bolesnika s teškom astmom ima nealergijski eozinofilni ili neozinofilni (pretežito neutrofilni) oblik bolesti. Bolesnici s eozinofilnim fenotipom redovito povoljno reagiraju na inhalacijske i/ili sustavne kortikosteroide te odnedavno dostupne biološke lijekove (preparati anti-IgE i anti-IL5), dok su terapijske mogućnosti u neutrofilnoj astmi vrlo ograničene. S obzirom na poznate imunomodulatorne i protuupalne učinke makrolida (8, 15, 16), valja pretpostaviti potencijalnu terapijsku korist ovih preparata u neutrofilnom fenotipu teške astme. Temeljem ove pretpostavke provedeno je kliničko ispitivanje azitromicina u prevenciji egzacerbacija teške astme (17). Tijekom 26-tjednog ispitivanja bolesnici su uz standardnu inhalacijsku terapiju teške astme (≥ 1000 µg flutikazona + simpatomimetik dugog djelovanja, najmanje 6 mj. prije probira) dobivali azitromicin (250 mg tijekom prvih 5 dana ispitivanja te 250 mg triput na tjedan do kraja ispitivanja, n = 55) ili placebo (n = 54). Važan uključni kriterij bile su najmanje dvije teške egzacerbacije astme liječene sustavnim kortikosteroidima i/ili infekcija donjih dišnih putova liječena antibioticima tijekom prethodnih 12 mj. Učestalost primarnih ciljeva ispitivanja u dvije grupe ispitanika (teške egzacerbacije astme, infekcije donjih dišnih putova) nisu se znatno razlikovale. Ipak, analizom predefiniranih podskupina ispitanika utvrđena je signifikantno niža stopa obaju primarnih ciljeva ispitivanja u podskupini bolesnika s neozinofilnom astmom (eozinofili u perifernoj krvi ≤ 200/µl). Tijekom ispitivanja utvrđen je znatno češći nalaz kolonizacije orofaringealnim streptokokom rezistentnim na azitromicin u bolesnika koji su primali azitromicin. Autori ističu potencijalnu korist prolongirane primjene azitromicina u teškoj neozinofilnoj (neutrofilnoj) astmi, što je u skladu s poznatim učincima azitromicina u drugim neutrofilnim kroničnim bolestima donjih dišnih putova poput cistične fibroze, bronhiektazija,

difuznog panbronhiolitisa i KOPB-a. Indukcija rezistencije nazofaringealne i orofaringealne flore na azitromicin istaknuta je kao signifikantna nuspojava. Kasnija ispitivanja pokazala su da se orofaringealni mikrobiom u osoba s teškom astmom ili bez nje ne razlikuje, a da produžena primjena azitromicina može znatno utjecati na njegov sastav u oko polovine bolesnika s teškom astmom (18). Godine 2017. publicirano je ispitivanje Gibsona i sur. s bitno drukčijim rezultatima (19). Cilj ovog ispitivanja bio je procijeniti učinak azitromicina na učestalost akutnih egzacerbacija i kakvoću života (QoL) u odraslih bolesnika s trajnom, nekontroliranom astmom na terapiji s inhalacijskim kortikosteroidima i simpatomimeticima dugog djelovanja. Učinak azitromicina (500 mg triput na tjedan, 48 tj., 213 bolesnika) uspoređen je s placebom (n = 207). Azitromicin je znatno smanjio broj egzacerbacija astme (1,07 egzacerbacija/god. uz azitromicin u odnosu prema 1,86 uz placebo) te poboljšao QoL određen astmom. Komentirajući prijašnje studije nekonzistentnih rezultata (17, 20), autori ističu nedvojben učinak azitromicina u smanjenju učestalosti akutnih egzacerbacija pri nekontroliranoj, trajnoj astmi uz nižu stopu respiratornih infekcija. U ovoj studiji nisu zabilježene znatno veća učestalost nalaza patogenih mikroorganizama rezistentnih na azitromicin niti razlika u njegovoj učinkovitosti glede specifičnog fenotipa teške astme. Azitromicin je bio podjednako učinkovit u eozinofilnom i neeozinofilnom fenotipu bolesti.

Azitromicin i idiopatska plućna fibroza (IPF)

Posljednjih godina bilježi se bitan porast interesa za idiopatsku plućnu fibrozu (IPF), što je vjerojatno posljedica pojave lijekova koji znatno mijenjaju tijek ove kronične i progresivne bolesti. Akutne egzacerbacije IPF-a (AE-IPF-a) stanje su s visokom stopom smrtnosti, karakterizirano difuznom alveolarnom ozljedom i teškim akutnim hipoksemičnim respiratornim zatajenjem (21, 22). Literaturni podaci navode mortalitet u prvome mjesecu AE-IPF-a od 60% te bolničku smrtnost od 50 do 60% (23). AE-IPF-a definira se kao klinički važno pogoršanje respiratornog statusa nastalo u periodu kraćem od mjesec dana, s karakterističnim novonastalim radiološkim promjenama na HRCT-u, a bez jasnog uzroka (21). Tako se želi izdvojiti idiopatska akutna egzacerbacija IPF-a od one s poznatim precipitirajućim čimbenicima (infekcija, postproceduralno stanje, lijekovi). Za sada ne postoje sigurni dokazi uspješne terapije AE-IPF-a. Obično se propisuju sustavni kortikosteroidi i antibiotici, a iskušani su, uz vjerojatan umjereni povoljan učinak, takrolimus, ciklosporin i rituksimab (21). Novi antifibrotički lijekovi pirfenidon i nintedanib imaju stanoviti protektivni učinak,

što ne vrijedi za acetilcistein, sildenafil, bosentan, interferon-gama, varfarin, ambrisentan i imatinib (24, 25).

Zbog navedene situacije osobito se važnim čini nedavno publicirano ispitivanje učinaka azitromicina u akutnim egzacerbacijama IPF-a (26). U studiji su obrađeni podaci 85 bolesnika koji su tijekom desetogodišnjeg perioda hospitalizirani zbog AE-IPF-a. Prvih 47 bolesnika liječeno je fluorokinolonima, a sljedećih 38 azitromicinom (500 mg/dan). Ovakav plan ispitivanja posljedica je izmjene standardnog protokola za liječenje AE-IPF-a. Naime, do 2012. godine bolesnici s akutnim egzacerbacijama IPF-a dobivali su, uz visoke doze kortikosteroida, fluorokinolone, a nakon izvještaja Walkeya i Wienera (2012.) o učincima makrolida na akutnu plućnu ozljedu, fluorokinoloni su zamijenjeni parenteralnim azitromicinom (27). Utvrđena je znatno manja 60-dnevna smrtnost uz azitromicin (26% uz azitromicin u odnosu prema 70% uz fluorokinolone). Univarijatna analiza podataka upozorila je na potencijalni utjecaj 6 rizičnih čimbenika na 60-dnevnu smrtnost (zbroj APACHE II, omjer PaO₂/FiO₂, serumski LDH, serumski CRP, primjenu neinvazivne ventilacije te uporabu azitromicina). Multivarijatnom analizom utvrđena su samo dva neovisna rizična čimbenika: zbroj APACHE II i uporaba azitromicina (27). Autori su zaključili da azitromicin može poboljšati preživljenje bolesnika s akutnim egzacerbacijama IPF-a. Na kraju, treba navesti sve brojnije eksperimentalne radove čiji rezultati sugeriraju antifibrotičko djelovanje azitromicina, a stoga i njegov potencijalni klinički učinak u fibrozirajućim plućnim bolestima poput IPF-a (28, 29).

Azitromicin i cistična fibroza (CF)

CF je autosomno recesivno nasljedna bolest klinički karakterizirana zahvaćanjem respiratornoga, gastrointestinalnog i reproduktivnog sustava. Poput KOPB-a, CF ima kronično progresivan tijek. Morbiditet i mortalitet uvelike su određeni plućnim egzacerbacijama bolesti koje se klinički manifestiraju kao pojačan kašalj, iskašljavanje, bol u prsima, zaduha, umor i gubitak na tjelesnoj težini. Plućne egzacerbacije CF-a smanjuju fizičku i psihosocijalnu kvalitetu života (QoL) bolesnika, ireverzibilno smanjuju plućnu funkciju i povećavaju smrtnost. Preporuke glede terapije održavanja, kao i liječenja akutnih pogoršanja, navedene su u smjernicama iz 2007. i 2009. g. (30, 31). U terapiji održavanja smjernice ističu znatnu korist primjene alfa-dornaze, inhalacijskog tobramicina, makrolidnih antibiotika i peroralnih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Umjereni korist pripisuje se i drugim inhalacijskim antibioticima (kolistin, gentamicin i ceftazidim), inhalacijama fiziološke otopine te eventualno inhalacijskim bronhodilatatorima. Kao lijekovi bez učinka

ili negativnog učinka navedeni su inhalacijski i sustavni kortikosteroidi, kromolin, antileukotrijeni, antistafilokokni antibiotici i oralni N-acetilcistein (30). U smjernicama za liječenje akutnih plućnih egzacerbacija preporučuje se nastavak terapije održavanja, a dodatno se analizira antipseudomonasna terapija (odabir i trajanje) te eventualno kontinuirana infuzija beta-laktamskim antibioticima (31). Iz navedenoga je očito da je mjesto primjene azitromicina u CF-u ponajprije u terapiji održavanja. Ispitivanjem koje je uključilo 4827 bolesnika s CF-om mlađih od 18 god. iz 38 američkih bolnica utvrđeno je da su najčešća terapija održavanja bili alfa-dornaza, azitromicin i inhalacija fiziološke otopine. Alfa-dornaza upotrijebljena je konzistentno (u 83 – 100% bolesnika u različitim centrima), dok je u primjeni azitromicina i fiziološke otopine zabilježena znatna neujednačenost (ukupno 5 – 83%, odnosno u 11 – 100% bolesnika u pojedinom centru) (32).

Brojni izvještaji slažu se u nalazu da dugotrajna primjena azitromicina smanjuje broj plućnih egzacerbacija CF-a (33 – 35). Uz manji broj akutnih pogoršanja navodi se i manja potreba za antibioticima. Prijašnji prikazi navode i povoljan učinak na plućnu funkciju (33), dok većina novijih radova ističe postupno manju učinkovitost azitromicina nakon 12 mj. primjene, nepromijenjenu stopu kolonizacije s *P. aeruginosa* i izostanak znatnijeg učinka na slabljenje plućne funkcije (34, 35).

Brojni noviji radovi bave se proučavanjem različitih potencijalno korisnih učinaka azitromicina u CF-u. Osobito se interesantnim čini učinak azitromicina u bolesnika koloniziranih s *P. aeruginosa* koji je redovito rezistentan na azitromicin, što isključuje eventualno značenje njegovih antimikrobnih učinaka. Autori se slažu da azitromicin smanjuje, barem privremeno, virulenciju *P. aeruginosa* (36). U ovom kontekstu čini se važnim istaknuti rad Jane Swatton i sur. (2016.) koji, analizirajući koristan učinak azitromicina u bolesnika s CF-om koloniziranih s *P. aeruginosa*, navode njegov umjeren, potencijalno povoljan učinak na međustaničnu komunikaciju bakterija u biofilmu *P. aeruginosa* (engl. *quorum sensing*) (37). Schögler i sur. (2015.) utvrdili su da azitromicin višestruko smanjuje replikaciju rinovirusa u epitelnim stanicama bolesnika s CF-om čime bi se mogla objasniti niža stopa plućnih egzacerbacija CF-a

potaknutih virusnom infekcijom (38). Nasuprot tomu, Nichols i sur. (2017.) navode potencijalno nepovoljan učinak azitromicina koji, barem u nekih bolesnika, reducira antimikrobni učinak inhalacijskog tobramicina poticanjem adaptivnih mehanizama u *P. aeruginosa* (39).

Među važnim učincima azitromicina u bolesnika s CF-om bitno je istaknuti njegov potencijalni profilaktički učinak na infekciju netuberkuloznim mikobakterijama (NTM) koje starenjem populacije bolesnika s CF-om diljem svijeta postaju sve češći problem (40, 41). Nathalie Coolen i sur. (2015.) među 196 bolesnika s CF-om izdvojili su 41 s pozitivnim izolatima za NTM. Kriterije Američkoga torakalnog društva za infekciju NTM-om ispunio je 31 bolesnik (42). Analizirani su brojni rizični čimbenici za infekciju NTM-om u CF-u, a statistički značajnima pokazali su se nizak indeks tjelesne mase i kolonizacija dišnih putova *aspergilusom* (*A. fumigatus*). U bolesnika koji su u prethodnoj godini primali azitromicin broj izolata pozitivnih na NTM bio je upola manji (42). Alison Binder i sur. (2013) također navode znatno manju vjerojatnost infekcija NTM-om u bolesnika koji su u prethodnoj godini liječeni azitromicinom te ističu potrebu probira svih bolesnika s CF-om na NTM kako monoterapija azitromicinom ne bi uzrokovala rezistenciju (43).

Zaključak

U ovom tekstu istaknute su osnovne postavke o korisnom učinku azitromicina pri liječenju kroničnih respiratornih bolesti u kojima se terapijski učinci ovog lijeka temelje ponajviše na njegovu imunomodulatornom djelovanju. Obrađene su primjena azitromicina u prevenciji egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, poboljšanju tijeka teške (neozinofilne) astme, smanjenju smrtnosti tijekom akutnih egzacerbacija idiopatske plućne fibroze te njegova važnost u terapiji održavanja cistične fibroze. Azitromicin je također dio standardne terapije infekcija netuberkuloznim mikobakterijama, kao i bronhiektazija u bolesnika bez cistične fibroze. S obzirom na to da se radi o standardnim protokolima, ove indikacije nisu obuhvaćene ovim tekstom.

LITERATURA

- Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345–52.
- Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(Suppl. 2):380S–385S.
- Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:31–44.
- Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1052–7. DOI: 10.1164/rccm.201302-0289PP.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T i sur. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002;121:1449–55.
- Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD001954. DOI: 10.1002/14651858.CD001954.pub4.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Dostupno na: <http://goldcopd.org>. Datum pristupa: 5. 6. 2018.
- Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004;125:70S–8S.
- Albert RK, Connett J, Bailey WC i sur. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1104623.
- Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD009764. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub2.
- Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA i sur. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361–8. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70019-0.
- Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *Am J Med* 2015;128:1362.e1–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.07.032.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL i sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE i sur. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315–23. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- Crosbie PAJ, Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases. *Eur Respir J* 2009;33:171–81. DOI: 10.1183/09031936.00042208.
- Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med* 2017;129:493–9. DOI: 10.1080/00325481.2017.1285677.
- Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P i sur. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multi-centre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322–9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698.
- Lopes Dos Santos Santiago G, Brusselle G, Dauwe K i sur. Influence of chronic azithromycin treatment on the composition of the oropharyngeal microbial community in patients with severe asthma. *BMC Microbiol* 2017;17:109. DOI: 10.1186/s12866-017-1022-6.
- Gibson PG, Yang IA, Upham JW i sur. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3.
- Tong X, Guo T, Liu S i sur. Macrolide antibiotics for treatment of asthma in adults: a meta-analysis of 18 randomized controlled clinical studies. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;31:99–108. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.09.005.
- Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ i sur. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265–75. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
- Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:176. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.
- Moua T, Westerly BD, Dulohery MM i sur. Patients with fibrotic interstitial lung disease hospitalized for acute respiratory worsening: a large cohort analysis. *Chest* 2016;149:1205–14. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.026.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G i sur. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–82. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
- Ley B, Swigris J, Day BM i sur. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:756–61. DOI: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
- Kawamura K, Ichikado K, Yasuda Y, Anan K, Suga M. Azithromycin for idiopathic acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective single-center study. *BMC Pulm Med* 2017;17:94. DOI: 10.1186/s12890-017-0437-z.
- Walkey AJ, Wiener RS. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest* 2012;141:1153–9. DOI: 10.1378/chest.11-1908.
- Wuyts WA, Willems S, Vos R i sur. Azithromycin reduces pulmonary fibrosis in a bleomycin mouse model. *Exp Lung Res* 2010;36:602–14. DOI: 10.3109/01902148.2010.492895.

29. Tsubouchi K, Araya J, Minagawa S i sur. Azithromycin attenuates myofibroblast differentiation and lung fibrosis development through proteasomal degradation of NOX4. *Autophagy* 2017;13:1420–34. DOI: 10.1080/15548627.2017.1328348.
30. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA i sur. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957–69. DOI: 10.1164/rccm.200705-664OC.
31. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA i sur. Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802–8. DOI: 10.1164/rccm.200812-1845PP.
32. Cogen JD, Oron AP, Gibson RL i sur. Characterization of Inpatient Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. *Pediatrics* 2017;139:e20162642. DOI: 10.1542/peds.2016-2642.
33. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N i sur. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1749–56. DOI: 10.1001/jama.290.13.1749.
34. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1071–9. DOI: 10.1007/s10096-015-2347-4.
35. Samson C, Tamalet A, Thien HV i sur. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 2016;117:1–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.025.
36. Imperi F, Leoni L, Visca P. Antivirulence activity of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol* 2014;5:178. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00178.
37. Swatton JE, Davenport PW, Maunder EA i sur. Impact of Azithromycin on the Quorum Sensing-Controlled Proteome of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One* 2016;11:e0147698. DOI: 10.1371/journal.pone.0147698.
38. Schögler A, Kopf BS, Edwards MR i sur. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J* 2015;45:428–39. DOI: 10.1183/09031936.00102014.
39. Nichols DP, Happoldt CL, Bratcher PE i sur. Impact of azithromycin on the clinical and antimicrobial effectiveness of tobramycin in the treatment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16:358–66. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.12.003.
40. Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in the United States: screening practices and environmental risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:581–6. DOI: 10.1164/rccm.201405-0884OC.
41. Martiniano SL, Nick JA. Nontuberculous mycobacterial infections in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2015;36:101–5. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.11.003.
42. Coolen N, Morand P, Martin C i sur. Reduced risk of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis adults receiving long-term azithromycin. *J Cyst Fibros* 2015;14:594–9. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.02.006.
43. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:807–12. DOI: 10.1164/rccm.201307-1200OC.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Neven Tudurić, dr. med.
 Klinika za unutarnje bolesti
 Klinička bolnica Dubrava
 Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb
 e-mail: ntudoric@kbd.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

28. 5. 2018./May 28, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

5. 6. 2018./June 5, 2018

