

Abstract: Antibiotics are widely used medicines in the treatment of infectious diseases. However, some of them show also non-antibiotic properties, which are increasingly used in the treatment of non-infectious diseases. The authors of this publication believe that this is one of the reasons behind antibiotic dissemination in the environment and, *ipso facto*, behind the increasing risk of bacterial resistance. It is worth remembering that, along with the progress in science and better knowledge of the new properties of antibiotics, every extension of indications for antimicrobial agents may restrict their primary indications. Progress in science does not always mean progress in therapy. In fact, it may sometimes have an opposite effect and we should be able to assess the benefit/risk ratio. The aim of this study was to present other than antibacterial properties of antibiotics which currently are or may be used in the future in the treatment of non-infectious diseases, as well as to assess the long-term effects of extending the indications for medicines commonly used in the treatment of infectious diseases. To the best of the authors' knowledge, such attempt has not been made so far, therefore authors decided to review the most important, useful or promising reports on non-antibiotic use of antibiotics. The article summarizes the latest data on prokinetic action of erythromycin, anti-inflammatory and immunomodulatory action of azithromycin, potential use of doxycycline as an anti-cancer and anti-inflammatory agent, and also anti-inflammatory, neuroprotective, antioxidant and antiapoptotic properties of minocycline. Furthermore, the basics of demeclocycline application in the treatment of inappropriate antidiuretic hormone hyposecretion syndrome and rifaximin use as an anti-inflammatory and eubiotic agent are presented. Neuroprotective action of ceftriaxone and anti-inflammatory and immunostimulatory action of fusafungine were also described.

1. Introduction – antibiotics as potentially effective agents in the therapy of non-infectious diseases. 2. Erythromycin – prokinetic action. 3. Azithromycin – anti-inflammatory and immunomodulatory action. 4. Doxycycline – anticancer and anti-inflammatory action. 5. Minocycline – anti-inflammatory, neuroprotective, antioxidant and antiapoptotic action. 6. Demeclocycline – inhibition of the antidiuretic hormone action. 7. Rifaximin – anti-inflammatory action / eubiotic. 8. Ceftriaxone – neuroprotective action. 9. Fusafungine – anti-inflammatory and immunostimulatory action. 10. Summary

NIEANTYBIOTYKOWE ZASTOSOWANIA ANTYBIOTYKÓW

Streszczenie: Antybiotyki są szeroko stosowaną grupą leków w terapii chorób zakaźnych. Niektóre z antybiotyków posiadają właściwości inne niż przeciwdrobnoustrojowe, które coraz częściej są wykorzystywane w leczeniu chorób nieinfekcyjnych. Autorzy uważają, że jest to jedna z przyczyn rozpowszechniania się antybiotyków w środowisku i tym samym zwiększania się ryzyka powstawania oporności. Trzeba pamiętać, że wraz z postępem w nauce i poznawaniem nowych właściwości antybiotyków, każde rozszerzenie wskazań dla leków przeciwbakteryjnych może spowodować powstanie ograniczeń w pierwotnych wskazaniach. Nie zawsze postęp w nauce oznacza postęp w terapii. Czasami może być odwrotnie i należy umieć ocenić bilans zysków i ewentualnych strat. Celem niniejszego opracowania było przedstawienie właściwości antybiotyków innych niż przeciwbakteryjne, które są lub mogą być wykorzystane w terapii chorób nieinfekcyjnych, także po to, aby można było ocenić odległe skutki rozszerzenia wskazań dla leków stosowanych na co dzień w terapii chorób infekcyjnych. Ponieważ tego typu tematyka w sposób zbiorczy nie była dotąd szeroko podejmowana, autorzy postanowili zebrać i podsumować w jednym opracowaniu najważniejsze i najczęściej wykorzystywane oraz najbardziej obiecujące doniesienia dotyczące nieantybiotykowych zastosowań antybiotyków. Niniejsza praca przedstawia najnowsze dane dotyczące prokinetycznego działania erytromycyny, przeciwzapalnego i immunomodulującego działania azytromycyny, potencjalne zastosowanie doksycykliny jako środka przeciwnowotworowego i przeciwzapalnego, a także przeciwzapalne, neuroprotektoryjne, antyoksydacyjne i antyapoptotyczne właściwości minocykliny. Scharakteryzowano również podstawy wykorzystania demeklocykliny w leczeniu zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego, a także rifaksyminy jako leku o działaniu przeciwzapalnym i eubiotycznym. Opisano ponadto neuroprotektoryjne działanie ceftriaksonu oraz przeciwzapalne i immunostymulujące właściwości fusafunginy.

1. Wprowadzenie – antybiotyki jako potencjalnie skuteczne leki w terapii chorób nieinfekcyjnych. 2. Erytromycyna – działanie prokinetyczne. 3. Azytromycyna – działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. 4. Doksycyklina – działanie przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. 5. Minocyklina – działanie przeciwzapalne, neuroprotektoryjne, antyoksydacyjne i antyapoptotyczne. 6. Demeklocyklina – działanie antagonistyczne do hormonu antydiuretycznego. 7. Rifaksymina – działanie przeciwzapalne/eubiotyk. 8. Ceftriakson – działanie neuroprotektoryjne. 9. Fusafungina – działanie przeciwzapalne i immunostymulujące. 10. Podsumowanie

Key words: antibiotics, non-infectious diseases, atypical indications

Słowa kluczowe: antybiotyki, choroby niezakaźne, nietypowe wskazania

1. Introduction – antibiotics as potentially effective agents in therapy of non-infectious diseases

Antibiotics are a group of drugs widely used in the treatment of infectious diseases. Many of the known and commonly used antibiotics have been used in the

pharmacotherapy of infections for many years. Often, already in the course of antibiotic therapy, additional properties of antibiotics are revealed, which point towards other indications for the use of these drugs.

It is not uncommon for an alternative use of antibiotics to be revealed during the analysis of side effects,

* Corresponding author: Maciej Danielewski, Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Jana Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław; tel. 71 784 14 50; e-mail: maciej.danielewski@umed.wroc.pl

which can then be converted into a positive therapeutic effect. In addition, the currently prevailing trend of reducing antibiotic therapy due to the increasing resistance of bacterial strains to drugs forces antibiotics manufacturers to look for new, non-infectious applications of their antibacterial drugs. An important role in discovering non-antibiotic properties of antibiotics is undoubtedly fulfilled by phase IV clinical trials and progress, also technical, in the field of basic science, which translates into a better understanding of the pathogenesis of diseases and mechanisms of action of drugs. Sometimes the discovery of new properties of antibiotics, as is often the case in science, can also be a result of pure chance.

In this article, the authors describe the non-antibacterial activities of some antibiotics used every day primarily in the treatment of infectious diseases.

2. Erythromycin – prokinetic action

Erythromycin, an antibiotic belonging to macrolides, was isolated from *Actinomycetae* fungi in a soil sample from the Philippines in 1952 [58]. It has been used in pharmacotherapy for many years, and despite the emergence of subsequent synthetic drugs with similar structure, it is still used in the treatment of bacterial infections. Frequent side effects of erythromycin in the gastrointestinal tract, such as nausea, vomiting, diarrhoea, colic abdominal pain, were initially attributed to disturbances in the quantitative and qualitative composition of the microorganisms forming the intestinal microbiota. In 1984, studies on dogs demonstrated a direct stimulating effect of erythromycin administered intravenously on gastrointestinal peristalsis, i.e. induction of contractions beginning in the proximal part of the stomach and propagated as far as the ileum [68]. After an intravenous infusion of erythromycin, there was an increase of motilin concentration in serum and electrical activity preceding the appearance of the migrating motor complex (MMC) from the stomach to the ileum [34]. Sarna et al. confirmed that in humans, erythromycin administered by intravenous infusion at a dose of 1–3 mg/kg/hour stimulates the occurrence of contractile activity typical of phase III of MMC [79]. When administered to healthy people, erythromycin shortens the time of gastrointestinal transit [50]. In addition, this antibiotic increases the pressure of the lower oesophageal sphincter on an empty stomach and after a meal, but does not significantly affect peristalsis of the oesophageal body [36]. Erythromycin also accelerates gastric emptying. The gallbladder contractility between meals depends, among others, on the motor activity of the pyloric antrum region of the stomach and duodenum. The gall bladder is partially emptied of bile

in synchronisation with the MMC. It has been shown that oral administration of erythromycin reduces the volume of the gall bladder on an empty stomach and after a liquid test meal [9]. Erythromycin administered intravenously to healthy people in a dose of 200 mg increases the amplitude and duration of contractions of Oddi's sphincter [4].

It was found that erythromycin influences the motor functions of the gastrointestinal tract by stimulating motilin receptors [20, 65]. Motilin is a 22-amino acid peptide produced by neuroendocrine cells of the duodenal and jejunum mucous membrane, which stimulates the contraction of the smooth muscles of the stomach and intestines. It regulates the systolic activity of the gastrointestinal tract by cyclic changes in serum concentration. Motilin stimulates heterogenous motilin receptors occurring most abundantly in the pyloric antrum region of the stomach. Erythromycin and other macrolide antibiotics containing 14 carbon atoms in the lactone ring and azithromycin (15 carbon atoms in the lactone ring) are agonists of the motilin receptor [5, 12]. Erythromycin and its derivatives which act agonistically on the motilin receptors are referred to as motilides.

Erythromycin shows prokinetic action at doses lower than those used in antibiotic therapy, amounting to $\frac{1}{4}$ or less of the daily dose. The impact on gastrointestinal peristalsis appears after oral and intravenous administration of this drug.

Gastrointestinal dysmotility occur in the pathogenesis of many digestive disorders in children and adults. In addition, some systemic diseases, e.g. diabetes, may lead to gastroenterological complications, e.g. in the form of gastroparesis [46]. In addition, short-term stimulation of gastrointestinal motility facilitates some diagnostic and therapeutic procedures, hence the demand for effective prokinetic drugs. Erythromycin has a stronger prokinetic effect than known prokinetic drugs such as cisapride, domperidone or metoclopramide [88]. Therefore, after the discovery of prokinetic properties of erythromycin, the perspectives of its application for diagnostic and therapeutic purposes in children and adults were examined. It was found that erythromycin administered orally at a single dose of 1 mg/kg to children before tonsillectomy was as effective as metoclopramide administered orally at a dose of 0.15 mg/kg in stimulating gastric emptying, i.e. there was no difference in the incidence of vomiting after tonsillectomy in children who were treated with erythromycin prior to the procedure, compared to those treated with metoclopramide [97]. Other potential uses of the prokinetic effects of erythromycin in children include gastrointestinal motility disorders secondary to immaturity in preterm infants, gastrointestinal motility disorders in infants undergoing abdominal surgery, especially in those with low birth weight or reflux disease [15].

There are more indications for erythromycin as a prokinetic for adults, e.g. reflux disease, diabetic gastroparesis, gastroparesis after vagotomy, postprandial functional dyspepsia according to the Rome IV criteria, constipation, postoperative gastrointestinal motility disorders, idiopathic intestinal pseudo-obstruction, enteral nutrition, diagnostic and therapeutic procedures, e.g. insertion of the nasogastric and duodenal tube, endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract and capsule endoscopy. Diabetic gastroparesis is a specific unresolved therapeutic challenge. It causes disturbing symptoms, e.g. early satiety, epigastric fullness, bloating, nausea and vomiting [47], but also worsens glycaemic control. Symptoms of gastroparesis are reported by 27–58% of patients with diabetes, especially type 1 [90]. Cisapride, initially a very promising drug in the therapy of chronic gastrointestinal motility disorders, including gastroparesis, was withdrawn from the US market in 1999 by the Food and Drug Administration (FDA) because of well-documented drug-induced fatal ventricular tachyarrhythmias. In many European countries, similar decisions have been made, although the drug is available in Poland. On the other hand metoclopramide, not suitable for prolonged pharmacotherapy, is only used on demand, due to the risk of extrapyramidal symptoms, and the European Medicines Agency (EMA) recommended in 2013 that the indications for its administration should be restricted to prophylaxis and treatment of nausea and vomiting and its daily dose and duration of treatment in adults should be limited to 30 mg and 5 days, respectively. In children older than 1 year it is allowed to use metoclopramide only in case of no response or contraindications to other medicines, which practically limits indications almost exclusively to the prophylaxis of delayed nausea and vomiting after anti-cancer chemotherapy and radiotherapy and symptomatic treatment, including nausea and vomiting associated with acute migraine in adults and anti-cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting in adolescents (15–18 years) as a second-line drug. Domperidon is practically unavailable in Poland. On the other hand, EMA stated that tegaserod (a prokinetic, a partial 5-HT₄ receptor agonist) has a higher risk of adverse reactions than therapeutic benefits and issued a negative opinion regarding the registration of this medication in the European Union countries.

Despite the undoubted advantages of erythromycin, i.e. documented efficacy as a prokinetic drug and a favourable safety profile compared to the above-mentioned prokinetics, the perspectives of its practical use, especially in chronic treatment, are limited. The beneficial effect of erythromycin on gastrointestinal motility decreases rapidly if the drug is used on a daily routine due to tachyphylaxis [74]. Erythromycin is generally well tolerated, but there is a risk of hepatotoxicity and

numerous drug interactions (cytochrome inhibitor P450 – CYP3A4) [16].

It seems that the biggest obstacle to widespread use of erythromycin as a prokinetic drug is its antibacterial activity. Erythromycin, as a prokinetic, is administered in lower doses than those used in antimicrobial treatment leading to the selection of resistant strains. This is particularly important in patients from intensive care units. Early implementation of enteral nutrition, e.g. within 24–48 hours from admission to a ward, is recommended for them to increase intestinal blood flow, improve intestinal barrier function, accelerate wound healing, reduce the risk of sepsis and, ultimately, improve prognosis [21]. However, disturbed motility of the upper gastrointestinal tract may contribute to the aspiration of gastric contents into the airways and related complications, e.g. pneumonia in the artificially ventilated. Erythromycin in prokinetic doses facilitates tube insertion for enteral nutrition and improves its tolerance by reduction of the residual gastric content in the stomach, but in sub-therapeutic doses with respect to antibacterial activity it promotes the development of resistant strains, e.g. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Administration of erythromycin in small doses also increases the risk of complications – diarrhoea and *Clostridium difficile*-associated superinfection [39, 64, 94].

Azithromycin, when administered as a prokinetic, achieves therapeutic concentrations typical for antimicrobial treatment, and therefore attempts were made to use its prokinetic properties [5]. It has been suggested to use azithromycin for esophageal dysmotility in gastroesophageal reflux disease, lung transplantation and hiatal hernia [60, 76]. Azithromycin is superior to erythromycin due to the lack of tachyphylaxis [60]. In practice, treatment with azithromycin is associated with side effects and the risk of antibiotic resistance.

The search for new motilides, compounds as efficient as erythromycin in stimulation of intestinal motility, but without antibacterial activity, has not been successful yet. In patients with type 1 diabetes, the ABT-229 substance reduces the symptoms of gastroparesis to a lesser extent than placebo, and in higher doses it exacerbates the symptoms [90]. Therefore, it seems reasonable to use the prokinetic properties of erythromycin in diagnostic procedures, but not in prolonged treatment. Erythromycin administered intravenously in a single dose before emergency esophagogastroduodenoscopy in patients with symptoms of massive upper gastrointestinal bleeding, accelerates the gastroduodenal passage of extravasated blood, which improves the visibility of the mucous membrane, facilitates localization and control of bleeding. The use of erythromycin significantly improves the comfort and safety of the examination, reducing the risk of aspiration during endoscopy

[23]. According to the Polish guidelines on non-variceal upper gastrointestinal bleeding prior to urgent endoscopy, it is recommended to administer erythromycin at a dose of 3 mg/kg (in practice 250 mg) in a single injection or in 30 min. drip infusion 30–60 min. before the examination [56]. Erythromycin empties the stomach of blood and clots, improves the subjective quality of examination and reduces the need to repeat endoscopy due to inadequate visualization of lesions in the upper gastrointestinal tract [7, 14].

Delayed gastrointestinal transit of the endoscopic capsule, which has a battery of limited life, may result in incomplete examination of the small intestine. Erythromycin at a dose of 250 mg orally, one hour before ingestion of the endoscopic capsule, in patients undergoing capsule endoscopy, shortens the passage time of the capsule [52]. In this study, the average time of gastric transit in patients after administration of erythromycin was 15.8 min. compared to the controls (70.2 min.). The administration of erythromycin does not impair image quality.

3. Azithromycin – anti-inflammatory and immunomodulatory action

Azithromycin, an agent belonging to azalides – second generation of macrolide antibiotics, is currently one of the most frequently used antibiotics, especially in upper and lower respiratory tract infections. It is also used in the treatment of infections caused by *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. Azithromycin accumulates in macrophage cells, reaching a high concentration at the site of infection. Thanks to this, a post-antibiotic effect is obtained, which allows the use of azithromycin in short-term therapy and administration of the drug once a day.

Asthma is a chronic respiratory disease characterized by attacks of temporary narrowing of the airways and their hyperresponsiveness to various factors leading to the contraction of the smooth bronchial muscle. Over the last few decades, the number of asthma cases has increased [19, 95]. Many clinical subtypes of asthma have been described and it is believed that they should be considered in therapy [95]. For example, atypical bacteria often play a role in aggravating asthma in children and adults, i.e. *C. pneumoniae* and *M. pneumoniae*, as well as viral infections, e.g. with rhinovirus (HRV) [3, 19, 30, 95]. Therefore, in recent years, macrolides have begun to be used as supplementary drugs in asthma exacerbations.

The antibacterial activity of macrolides leads directly or indirectly to changes in the immune system (immunomodulatory effects) and anti-inflammatory effects [30, 95]. For this purpose, azithromycin is the most commonly used, due to the favourable phar-

macokinetic properties and rare occurrence of side effects. The mechanism of immunomodulatory and anti-inflammatory action of azithromycin has not been fully understood. It is suggested that it inhibits the production of cytokines, e.g. interleukin-8 (IL-8), decreases neutrophil concentration and disturbs the metabolism of inflammatory cells associated with the pathogenesis of asthma [3, 32]. Azithromycin may induce the production of interferon beta (IFN- β) in patients (but not in healthy ones) – an endogenous substance with antiviral, anti-proliferative and immunomodulatory activity. Increased production of IFN- β was observed in *in vitro* and in *in vivo* models [59].

The results of clinical research on the use of macrolides in the treatment of asthma exacerbations are not conclusive. In 2012, the AZMATICS study did not demonstrate benefits in mild or moderate asthma, but half of those treated for severe asthma had a visible improvement in the quality of life (Asthma Quality of Life, AQL) for at least 6 months [30]. However, these favourable effects of azithromycin are not confirmed by the results of the AZALEA study [40]. However, the meta-analysis of 12 randomized clinical trials conducted in 2013, indicates the beneficial effect of long-term macrolide administration in the treatment of asthma in children and adults. These benefits include improved peak expiratory flow (PEF), reduced basic symptoms of asthma (cough, shortness of breath, wheezing), improved quality of life (AQL) and reduced airway hyper-responsiveness. On the other hand, there was no improvement in the amount of forced expiratory volume in the first second (FEV1) [73]. Other studies have demonstrated the beneficial effect of macrolide therapy against the symptoms of asthma and FEV1, but no improvement in the quality of life (AQL) has been confirmed [43].

Ambiguous research results and difficulties of interpretation make it difficult to formulate consistent conclusions and recommendations [30, 31, 40, 95]. The European Respiratory Society (ERS), as well as its American counterpart (American Thoracic Society, ATS), point to recommendations for the use of macrolides as conditional, and existing evidence of very low value [95]. Therefore, it seems that taking into account the risk of rising antibiotic resistance, macrolides should not be prescribed until reliable clinical trials have been conducted.

4. Doxycycline – anticancer and anti-inflammatory action

Doxycycline is a long-acting, semi-synthetic antibiotic from the tetracycline group. It has a broad spectrum of antibacterial activity, it is used, among others, in infections caused by *Chlamydia* spp., *Mycoplasma*

spp., *Rickettsia* spp. It exhibits bacteriostatic and anti-inflammatory activity. It is also used to treat malaria parasite infection. Doxycycline inhibits the biosynthesis of bacterial proteins by binding to the 30S ribosomal subunit. Due to the structural similarity between bacterial and mitochondrial ribosomes, doxycycline also inhibits the biosynthesis of proteins in the mitochondria of mammalian cells [17, 18]. This effect can be used in cancer treatment.

An important role in cancer progression is played by zinc-dependent proteolytic enzymes – matrix metalloproteinases (MMP). They stimulate the proliferation of cancer cells, their migration, invasion, metastasis and angiogenesis. Another process intensifying the development of cancer is the epithelial-mesenchymal transition (EMT). EMT can promote the transformation of benign tumour into its aggressive and invasive form. Doxycycline has the ability to inhibit both MMP activity – by chelation of zinc and calcium ions and the epithelial-mesenchymal transition process – by inhibiting the activity of transcription factors, including the nuclear factor κ B (NF- κ B) in particular [66, 72, 91, 98, 99].

In vitro and *in vivo* studies have shown that at the molecular level, doxycycline exhibits anti-cancer activity, including activity by binding to the PAR1 receptor. This receptor is responsible, among others for activating the NF- κ B nuclear factor. It plays an important role in tumour proliferation by regulating the expression of many genes encoding various proteins. By blocking the PAR1 receptor, doxycycline inhibits the activity of NF- κ B. The consequence of this is a reduction in miRNA production and an increase in the concentration of epithelial E-cadherin which inhibits the progression of EMT and reduces the capacity for metastasis of, for example, breast cancer [99]. Within cancerous lesions, there is a small population of cells which have the ability to self-renew. These cells are resistant to conventional therapy and also play a key role in tumour growth, metastasis and cancer recurrence. They are referred to as cancer stem cells (CSC). Doxycycline is a selective inhibitor of CSC; it inhibits the proliferation of cancer stem cells both *in vitro* and *in vivo* [18, 57, 66].

Doxycycline regulates the response to DNA damage (including DNA repair of DNA-PK protein kinase), and also plays a role in the suppression of various cancer development and the EMT process pathways. All these processes are intensified by cancer stem cells and determine resistance to conventional therapy and the anoikis-type apoptosis, which leads to the formation of circulating tumour cells (CTC) and increased risk of metastasis. CTCs have the ability to survive in non-adhesive conditions, which allows them to circulate relatively freely in the blood vessels [66]. Autophagy, or the degradation of unnecessary cell organelles, may play an important role in the process of carcinogenesis.

Cancer cells, which divide in an uncontrolled way, may, in the case of nutrient deficiency, use the autophagy process to obtain energy. This is important when a rapidly growing tumour has not developed an appropriate vascular system in the process of angiogenesis. Doxycycline may reduce the expression of LC-3BI and LC-3BII markers responsible for autophagy [98].

Tetracyclines have the ability to increase the expression of lipid phosphate phosphatases (LPP) on the surface of cells. These phosphatases are responsible for the degradation of circulating lysophosphatidic acid (LPA), which is generated from lysophosphatidylcholine by autotaxin (ATX). The effect of the action of circulating LPA is the intensification of tumour-associated inflammation, as well as increased proliferation, migration, survival and chemo-resistance of tumour cells. In malignant tumours, LPA accelerates tumour growth, angiogenesis and metastasis [37]. LPA binds to surface receptors, increasing the expression of proinflammatory cytokines, chemokines and other proteins. As a result, there is an increase in the concentration of, among others, IL-1 β , IL-6, IL-9, CCL2, CCL11, CXCL1, CXCL2, CXCL9, G-CSF, LIF, VEGF in tumour cells. By increasing the concentration of LPP, treatment with doxycycline reduces the plasma concentration of circulating LPA and other mediators of inflammation [91].

In 2017, it was demonstrated that doxycycline reduced the formation of MAM (Mitochondria-Associated Membranes), causing stress of the endoplasmic reticulum and, consequently, cell apoptosis [57]. MAM are membranes bound to mitochondria, created during increased activity of mitochondrial respiratory chains in cells. The research was conducted on a prostate cancer model (aggregates of cancer cells grown *in vitro*, exhibiting characteristics of a tumour growing *in vivo* at the early stage of its development). In case of long-term administration of doxycycline, cancer cells can undergo selection with the dominant glycolytic phenotype. This results in the development of antibiotic resistance, which consists in increasing the metabolic stability of the cells, which can use the process of glycolysis as a source of energy. Hence the use of doxycycline – which inhibits the processes of mitochondrial cellular respiration, as well as vitamin C – limiting glycolytic degradation [17]. This relatively simple and low-toxic therapy may prove to be an effective way of removing resistant cancer stem cells from the body. Most of currently used cytostatics are highly toxic and poorly tolerated by patients. Doxycycline could reduce the toxicity of the therapy by reducing the amount of resistant stem cells and thereby allowing the reduction of the dosage of cytostatic agents. So far, it has been confirmed that it may prove to be a valuable alternative in the therapy of, among others, tumours of lung, breast, prostate and osteosarcomas [57, 72, 98, 99]. Other trials are recommended, including

clinical ones, which would confirm the usefulness of doxycycline in the support of cancer treatment [66].

Doxycycline is also a potentially effective anti-inflammatory agent. One of the significant factors in the pathogenesis of diseases whose progress is accompanied by tissue degeneration (e.g. rheumatoid arthritis, diabetes, bullous dermatologic diseases, corneal ulcers or periodontitis) is excessive collagenolysis [75]. Collagenases – proteins from the group of matrix metalloproteinases are, among others, responsible for the process of collagenolysis. Tetracyclines have the ability to directly inhibit (via chelation of zinc and calcium ions) the activity of matrix metalloproteinases, i.e. zinc and calcium dependent proteolytic enzymes, which include, among others, collagenases and gelatinases [75, 83, 85, 96]. It was observed that the concentration of mRNA for these enzymes simultaneously decreased, suggesting a direct effect of tetracyclines on gene expression for some collagenases and gelatinases [83]. So far, it has been demonstrated that doxycycline is effective in reducing the activity of, among others, MMP-8, important in the pathogenesis of atherosclerosis and periodontal diseases [85], MMP-9 accelerating the cystic fibrosis progress [96], as well as MMP-1 and MMP-13 produced in excess in chondrocytes in the course of osteoarthritis [83].

In conducted clinical trials, it has been found that low-dose doxycycline therapy (the doses being smaller than in the case of antibiotic therapy) significantly reduces the collagenase activity in the gums and gingival fluid and prevents tooth attachment loss in the case of periodontitis in adults [27, 28, 75]. Importantly, during this type of therapy no drug resistance emerging in microorganisms was observed. Similar effects also appeared after administration of low doses of minocycline [26]. It was also observed that low, well-tolerated doses of doxycycline significantly inhibit the activity of collagenases and gelatinases in osteoarthritis [83, 84]. In addition, it has been proven that during treatment with low doses of doxycycline there is an increase in the concentration of transforming growth factor beta-3 (TGF- β 3) and a significant reduction in the concentration of IL-1 α , IL-1 β and IL-6 interleukins. Moreover, an increase in the expression of RI and RII receptors for TGF- β 3 has been observed. Increased concentration of the transforming growth factor may contribute to decreased production of MMP and local proinflammatory cytokines [83].

5. Minocycline – anti-inflammatory, neuroprotective, antioxidant and antiapoptotic action

Minocycline is a long-acting, semi-synthetic tetracycline, used for many years in combating Gram-positive and Gram-negative bacteria, especially in the

treatment of juvenile acne and some sexually transmitted diseases. In addition to bacteriostatic activity, in many studies the efficacy of minocycline as an anti-inflammatory, neuroprotective, antioxidant and antiapoptotic agent has been confirmed [1, 48, 62, 80, 93]. When administered orally, it is well absorbed from the gastrointestinal tract, has better pharmacokinetic parameters than other tetracyclines, i.e. a relatively long half-life and easy penetration into tissues. It easily penetrates the blood-brain barrier, which is important for its neuroprotective activity [22].

Minocycline changes the reactivity of microglia cells, counteracts inflammatory processes and limits neurodegenerative processes within the central nervous system. In experimental animal models, its efficacy in the treatment of Parkinson's, Alzheimer's and Huntington's diseases, multiple sclerosis and neuropathic pain, inflammatory states of the brain, strokes, hypoxic-ischemic encephalopathy and hypomyelination has been confirmed [13, 22, 48, 62, 80]. Minocycline has been shown to reduce pathological changes in white matter and hippocampus and improve cerebral blood flow [1, 35]. The anti-inflammatory and neuroprotective effect of minocycline depends on reducing the expression of proinflammatory markers, which increase the activity of microglial cells, e.g. chemokine CCL2, IL-1 β , IL-6, tumour necrosis factor (TNF- α) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the systemic circulation [1, 22, 62, 63, 80]. Excessive reactivity of microglia is considered to be one of the most important causes of neuropathic pain [63]. Increased immune response was also observed in case of retinal degeneration, in which microglial cells damage the photoreceptors [80].

The antioxidant properties of minocycline have been confirmed, among others, in a model assessing the lifespan of a *Drosophila* (common fruit fly), treated with an oxidative stressor in the form of hydrogen peroxide. The popular "fruit fly" is an insect from the Diptera order, often used in research due to its short lifespan and ease of breeding. In the minocycline group, the life expectancy of insects was longer, and the performed analyses confirmed that the reason for it was an increase in their resistance to oxidative stress [48]. Minocycline also has an anti-apoptotic effect, achieved by inhibiting caspases. Caspases are enzymes from the group of cysteine proteases, which degrade cellular proteins after activation by apoptotic signals. The reduction of caspases activity by minocycline depends on reducing the release of cytochrome C (CytC) from mitochondria and suppression of apoptotic proteins and the increase of antiapoptotic protein expression, e.g. Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) [1, 80]. In most experimental studies, minocycline was used at high doses, larger than those normally used in treatment of humans. This limits the practical possibilities of using its non-antibiotic

properties in clinical conditions. This is not surprising, because, in general, the doses used for animals are significantly higher than doses administered to humans. The dosage of minocycline and its effect on the human body should, therefore, be established and verified.

It should also be noted that tetracyclines are hepatotoxic and this should be taken into account in prolonged administration of minocycline. On the other hand, this antibiotic is used in practice for many weeks in the treatment of skin diseases. A new drug delivery system in the form of a self-assembled hydrogel containing polysaccharide complexes of minocycline hydrochloride with metal ions, could allow for controlled release of a specified dose of antibiotic over a longer period of time. This system, administered by intrathecal injection, releases minocycline at a dose lower than the standard one administered to humans (3 mg/kg BW), does not cause local tissue damage and allows more effective reduction of neurodegenerative changes than in the case of the systemic administration of higher doses of the drug [93].

6. Demeclocycline – anti-antidiuretic hormone action

Demeclocycline, a bacteriostatic antibiotic isolated from *Streptomyces aureofaciens*, belongs to tetracyclines. Nowadays, demeclocycline is rarely used in the treatment of bacterial infections, due to, among others, rapid development of resistance to it, but it is used in some countries to treat syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH), called Schwartz-Bartter syndrome. The cause of SIADH is the hypersecretion of antidiuretic hormone (ADH) by the posterior pituitary or ectopically in the course of e.g. the neoplasms of lungs, pancreas, prostate, lymphoma, thymoma or carcinoid tumour. Excess of ADH retains water in the body with undisturbed sodium urine excretion, which leads to hyponatremia, decreased plasma osmolality, neurological symptoms, and sometimes to the cerebral oedema and the death of the patient.

Demeclocycline was administered for the first time in SIADH in 1975 [11], due to its adverse effect – diabetes insipidus as the result of decreased renal response to ADH caused by this antibiotic, which does not occur after other tetracyclines [61]. The antibiotic probably inhibits the adenylyl cyclase and blocks the action of ADH after combining this hormone with the vasopressin type 2 receptor in the kidneys.

Demeclocycline was used when the causal treatment of SIADH was ineffective, and reduction of fluid intake and sodium supplementation failed to cause improvement [25]. After administration of the antibiotic, initially at a dose of 900–1200 mg daily, the response

to treatment appears after 2–5 days. Demeclocycline is effective in approx. 60% of cases [82]. Nowadays demeclocycline has been replaced in the treatment of hyponatremia by selective vasopressin type 2 receptor antagonists, e.g. tolvaptan [86].

7. Rifaximin – anti-inflammatory action/eubiotic

Rifamycins are a group of antibiotics used primarily to treat mycobacterial infections, e.g. tuberculosis or leprosy. This group includes: rifampicin, rifabutin, rifapentine and rifaximin.

Rifaximin, a semi-synthetic derivative of rifamycin, is a broad-spectrum bactericidal antibiotic, which inhibits the protein synthesis of Gram-positive and Gram-negative, aerobic and anaerobic bacteria. As opposed to the parent compound – rifamycin, due to the presence of an additional pyridine-imidazole ring, after oral administration it is hardly absorbed from the gastrointestinal tract (less than 1%) and well tolerated. Indications for the use of rifaximin, in addition to intestinal infections caused by sensitive bacteria (including traveller's diarrhoea), small intestinal bacterial overgrowth and hepatic encephalopathy, are diverticulosis and diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS). On the other hand, it should be noted that medicines absorbed from the gastrointestinal tract, like fluoroquinolones or macrolides, should be used to treat invasive bacterial intestinal infections.

In TARGET 1 and TARGET 2 studies It was established in TARGET 1 and TARGET 2 studies that rifaximin administered at the dose of 550 mg every 8 hours for 2 weeks reduces complaints in IBS patients without constipation, and this effect persists for min. 12 weeks after antibiotic treatment [69]. Therefore, a hypothesis emerged, whereby rifaximin not only exerts its antibacterial effect but also reduces the pro-inflammatory response in patients with IBS [70].

It is believed that rifaximin exerts direct and indirect anti-inflammatory effect. Patients with IBS had higher concentrations of IL-6, IL-8, IL-1 β and TNF- α than healthy subjects [41, 54]. Deficiency of anti-inflammatory cytokines and increased concentration of pro-inflammatory cytokines in the intestinal mucosa may lead to the weakened intestinal barrier, its damage and the systemic inflammatory response syndrome, which has been well documented in patients with chronic inflammatory bowel disorders. It is also known that rifaximin, through limiting the number of intestinal bacteria, reduces the production of ammonia and other chemical compounds, which contribute to the development of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis, and administered at a dose of 400 mg every 8 hours for 4 weeks it reduces the concentration of IL-6 and

TNF- α concentrations in patients with decompensated liver cirrhosis [42].

It is understood that the anti-inflammatory properties of rifaximin, i.e. the reduction of expression of pro-inflammatory cytokines, may be a consequence of the agonist impact of rifaximin on the pregnane X receptor (PXR) [10]. PXR is a nuclear receptor and at the same time a transcription factor, which regulates the transport and metabolism of drugs [44] as well as inflammatory response and maintenance of intestinal mucosa homeostasis. Its stimulation decreases signal transmission by the nuclear factor κ B, and reduces the expression of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α [6].

The concentration of lysophosphatidylcholine and ceramides is higher in the intestinal mucosa in patients with IBS than in healthy subjects. These compounds may alter the sensitivity to pain and reduce the intestinal barrier integrity [41]. It is assumed that rifaximin reduces the number of bacteria and modifies their metabolic activity in the gastrointestinal tract, which explains, among others, the beneficial effect of rifaximin in patients with hepatic encephalopathy [2]. Rifaximin is considered to be an eubiotic because it kills pathogenic bacteria, and also increases the number of bacteria beneficial for the human body in the intestinal lumen, e.g. *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp., and thus restores eubiosis (the opposite of dysbiosis). Rifaximin also reduces the virulence of pathogens, e.g. *Shigella sonnei* [38].

The diverticular disease of the colon is one of the most common gastroenterological diseases. In the pathogenesis of diverticulosis and its complications, the importance of qualitative and quantitative changes of intestinal microbiota (dysbiosis) is highlighted. In patients with diverticular disease, compared to those with diverticulosis, there is a lower number of beneficial bacteria such as *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* spp. and *Akkermansia* spp. and increased number of *Bacteroides* and *Prevotella* (mucous degradation and weakening of intestinal barrier). The reduction in the population of *F. prausnitzii* correlates with a larger infiltration of macrophages in the area of the diverticulum. Dysbiosis activates chronic microinflammation, which increases the permeability of the intestinal barrier within the diverticulum and leads to the intestinal neuromotor function disorder, such as hypertrophy of smooth muscle cells and increased visceral sensitivity.

The guidelines of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish Society of Surgeons recommend the use of rifaximin in symptomatic uncomplicated diverticular disease and in the prophylaxis of recurrent acute diverticulitis at a dose of 400 mg every 12 hours for 7 days every month up to 12 months [67]. Reduction or withdrawal of uncomplicated diverticular disease symptoms after min. 3 treatment courses is achieved

in the majority of patients [87]. Rifaximin not only alleviates the symptoms but also reduces the risk of complications of diverticular disease. Cyclic treatment with rifaximin does not lead to the development of bacterial resistance to this antibiotic [71].

8. Ceftriaxone – neuroprotective action

Ceftriaxone is a bactericidal beta-lactam antibiotic belonging to the third-generation cephalosporins, administered via the parenteral route once daily. It is resistant to classic beta-lactamases but is degraded by extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). It affects many species of Gram-positive, Gram-negative and anaerobic bacteria. It is used, among others, in the treatment of severe urinary and respiratory tract infections, intra-abdominal infections, meningitis, as well as in sepsis and in the prophylaxis of perioperative infections. In 2005, Rothstein et al. suggested that some beta-lactam antibiotics may exhibit neuroprotective effects. This referred to, in particular, ceftriaxone, due to its high penetration into the CNS and achieving a therapeutic concentration in the cerebrospinal fluid [77].

One of the major neurotransmitters of the CNS, associated with the processes of learning, remembering and emotions, is glutamate [81]. In healthy people, glutamate released into the synaptic cleft is quickly reabsorbed by surrounding neurons and glial cells, thanks to amino acid transporters (Excitatory Amino Acid Transporters, EAATs), especially the EAAT-2 (GLT-1) subtype, which is responsible for the glutamate uptake in approximately 90%. Due to the dysfunction of this transporter, glutamate remains in the synaptic space in an increased amount and for too long. It is suspected that it may contribute to neurodegenerative diseases such as Parkinson's, Alzheimer's and Huntington's diseases [51, 53, 78]. Excess of glutamate is also neurotoxic in the course of ischemic stroke [45, 81]. Glutamate transporters, and also the system xc- (Cystine/Glutamate Antiporter), play a major role in the maintenance of brain homeostasis. Ceftriaxone increases the expression of GLT-1 and thus contributes to the maintenance of the low concentration of extracellular glutamate [33, 45, 49]. In addition, ceftriaxone induces the expression of the system xc- by increasing the concentration of extracellular glutathione, which plays an antioxidant role in the brain. Ceftriaxone also increases the release of glutathione from astrocytes in the cerebral cortex and spinal cord [49, 53]. These activities of ceftriaxone enhance its protective effect against glutamate toxicity [33, 51].

In 2015, administration of ceftriaxone and N-acetylcysteine was demonstrated to reduce the size of ischemic stroke and neurological deficits in rats [45].

Ceftriaxone has also been shown to reduce the degeneration of dopaminergic neurons in the experimental model of Parkinson's disease and ameliorate motor deficits in animals. Increased expression of the GLT-1 transporter was also observed [51]. The potential usefulness of ceftriaxone in the treatment of Parkinson's disease was confirmed in an *in vitro* model. One of the compounds which play a role in the initiation of neurodegenerative processes in Parkinson's disease is alpha-synuclein – a small-molecule cytosolic protein. Ceftriaxone has been shown to bind to alpha-synuclein and block its polymerization *in vitro*, thus exhibiting neuroprotective effect [78].

The above-described reports and results of experimental studies indicate that ceftriaxone may be useful in the treatment of neurodegenerative diseases as well as in the prophylaxis of brain injuries and the reduction of brain ischaemia impacts. The possible efficacy of treatment should be confirmed in clinical trials, but it is known that it may depend on the size of ischaemia, patient's age, length of treatment and antibiotic dose [33, 51].

9. Fusafungine – anti-inflammatory and immunostimulatory action

Fusafungine, an antibiotic isolated from *Fusarium lateritum*, has bacteriostatic effect on bacteria such as e.g. *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* and *S. aureus*, including methicillin-resistant *S. aureus* [24]. In addition, fusafungine inhibits the growth of *Candida albicans* and the adhesion of *Hemophilus influenzae* to the epithelium of the airways. Fusafungine possesses also anti-inflammatory and immunostimulating activity [89].

Until recently, this antibiotic was quite often applied topically in the form of an aerosol in the treatment of bacterial infections of the oral cavity, throat and upper respiratory tract in adults and children over 30 months of age. In 2016, the European Medicines Agency recommended that the preparations containing this antibiotic should be withdrawn from the market because of its low efficacy and a high risk of severe allergic reactions, as well as the development of resistance to antibiotics.

10. Summary

This article describes the non-antibiotic effects of more or less commonly used antibiotics, which can be used to treat non-infectious diseases. Among those, anti-inflammatory activity dominates. Some of these effects are still in the phase of animal testing, others in the phase of clinical trials, others are already success-

fully used in pharmacotherapy. New reports about the previously unknown properties of antibiotics are also likely to appear.

The use of antibiotics in non-infectious diseases may prove to be an interesting alternative or complement to existing pharmacotherapy. However, it is essential that this type of treatment should be based on one fundamental assumption – that non-antibiotic use of antibiotics will not lead to the formation of drug resistance in pathogenic microorganisms.

Acknowledgements

The article was translated by EURO-ALPHABET from Polish into English under agreement 659/P-DUN/2018 and funded by the Ministry of Science and Higher Education.

References

1. Abbaszadeh A., Darabi S., Hasanvand A., Amini-Khoei H., Abbasnezhad A., Choghakhori R., Aaliehpour A.: Minocycline through attenuation of oxidative stress and inflammatory response reduces the neuropathic pain in a rat model of chronic constriction injury. *Iran. J. Basic Med. Sci.* **21**, 138–144 (2018)
2. Bajaj J.S., Gillevet P.M. *et al.*: Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS ONE*, **8**, e60042 (2013)
3. Banh H.L.: Unconventional treatment options in severe asthma: an overview. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **14**, 387–399 (2011)
4. Beker B., Mujica V., Guelrud M.: Effect of erythromycin on the sphincter of Oddi in healthy volunteers. *Gastroenterology*, **100**, A309 (1991)
5. Broad J., Sanger G.J.: The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: comparison with erythromycin. *Brit. J. Pharmacol.* **168**, 1859–1867 (2013)
6. Calanni F., Renzulli C., Barbanti M., Viscomi G.C.: Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J. Antibiot.* **67**, 667–670 (2014)
7. Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L., Boelle P.Y., Becquemont L., Poupon R.: Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 1211–1215 (2006)
8. Carsenti-Dellamonica H., Galimand M., Vandenbos F., Pradier C., Roger P.M., Dunais B., Sabah M., Mancini G., Dellamonica P.: In vitro selection of mutants of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolides and linezolid: relationship with susceptibility to penicillin G and macrolides. *J. Antimicrobial Chemother.* **56**, 633–642 (2005)
9. Catnach S.M., Fairclough P.D., Trembath R.C., O'Donnell L.J.D., McLean A.M., Law P.A., Wickham J.E.A.: Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal and gallstone subjects. *Gastroenterology*, **102**, 2071–2076 (1992)
10. Cheng J., Shah Y.M., Gonzalez F.J.: Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* **33**, 323–330 (2012)
11. Cherrill D.A., Stote R.M., Birge J.R., Singer I.: Demeclocycline treatment in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Ann. Int. Med.* **83**, 654–656 (1975)
12. Chini P., Toskes P.P., Waseem S., Hou W., McDonald R., Moshiree B.: Effect of azithromycin on small bowel motility in patients with gastrointestinal dysmotility. *Scand. J. Gastroenterol.* **47**, 422–427 (2012)

13. Choi Y., Suh Y.H. *et al.*: Minocycline attenuates neuronal cell death and improves cognitive impairment in Alzheimer's disease models. *Neuropsychopharmacology*, **32**, 2393–2404 (2007)
14. Coffin B., Valleron P. *et al.*: Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest. Endosc.* **56**, 174–179 (2002)
15. Curry J.I., Lander T.D., Stringer M.D.: Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **15**, 595–603 (2001)
16. Dall'Antonia M., Wilks M., Coen P.G., Bragman S., Millar M.R.: Erythromycin for prokinetics: imprudent prescribing? *Crit. Care*, **10**, 112 (2006)
17. De Francesco E.M., Bonuccelli G., Maggiolini M., Sotgia F., Lisanti M.P.: Vitamin C and Doxycycline: A synthetic lethal combination therapy targeting metabolic flexibility in cancer stem cells (CSCs). *Oncotarget*, **40**, 67269–67286 (2017)
18. De Francesco E.M., Maggiolini M., Tanowitz H.B., Sotgia F., Lisanti M.P.: Targeting hypoxic cancer stem cells (CSCs) with Doxycycline: Implications for optimizing anti-angiogenic therapy. *Oncotarget*, **34**, 56126–56142 (2017)
19. Demoly P., Gueron B., Annunziata K., Adamek L., Walters R.D.: Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur. Respir. Rev.* **116**, 150–157 (2010)
20. Depoortere I., Peeters T.L., Matthijs G., Vantrappen G.: Macrolides antibiotics are motilin receptor agonists. *Hepatogastroenterology*, **35**, 198 (1988)
21. Doherty W.L., Winter B.: Prokinetic agents in critical care. *Crit. Care*, **7**, 206–208 (2003)
22. Fox C., Dingman A., Derugin N., Wendland M.F., Manabat C., Ji S., Ferriero D.M., Vexler Z.S.: Minocycline confers early but transient protection in the immature brain following focal cerebral ischemia-reperfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **25**, 1138–1149 (2005)
23. Frossard J.L., Spahr L., Queneau P.E., Giostra E., Burckhardt B., Ory G., De Saussure P., Armenian B., De Peyer R., Hadengue A.: Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double blind trial. *Gastroenterology*, **123**, 17–23 (2002)
24. German-Fattal M.: Fusafungine, an antimicrobial with anti-inflammatory properties in respiratory tract infections – review and recent advances in cellular and molecular activity. *Clin. Drug Investig.* **21**, 653–670 (2001)
25. Goh K.P.: Management of hyponatremia. *Am. Fam. Physician*, **69**, 2387–2394 (2004)
26. Golub L.M., Goodson J.M., Lee H.M., Vidal A.M., McNamara T.F., Ramamurthy N.S.: Tetracyclines Inhibit Tissue Collagenases: Effects of Ingested Low-Dose and Local Delivery Systems. *J. Periodontol.* **56**, 93–97 (1985)
27. Golub L.M., Lee H.M., Ryan M.E., Giannobile W.V., Payne J., Sorsa T.: Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv. Dent. Res.* **12**, 12–26 (1998)
28. Golub L.M., McNamara T.F., Ryan M.E., Kohut B., Blieden T., Payonk G., Sipos T., Baron H.J.: Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* **28**, 146–156 (2001)
29. Gu Y., Lee H.M., Sorsa T., Simon S.R., Golub L.M.: Doxycycline inhibits mononuclear cell-mediated connective tissue breakdown. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **58**, 218–225 (2010)
30. Hahn D.L., Grasmick M., Hetzel S., Yale S.: Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *J. Am. Board Fam. Med.* **25**, 442–459 (2012)
31. Hahn D.L., Plane M.B., Mahdi O.S., Byrne G.I.: Secondary Outcomes of a Pilot Randomized Trial of Azithromycin Treatment for Asthma. *PLoS Clin. Trials*, **2**, e11, (2006)
32. Hatipoglu U., Rubinstein I.: Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. *Clin. Mol. Allergy*, **2**, 4 (2004)
33. Hu Y.Y., Xu J., Zhang M., Wang D., Li L., Li W.B.: Ceftriaxone modulates uptake activity of glial glutamate transporter-1 against global brain ischemia in rats. *J. Neurochem.* **132**, 194–205 (2015)
34. Itoh Z., Nakaya M., Suzuki T., Arai H., Wakabayashi K.: Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am. J. Physiol.* **247**, G688–G694 (1984)
35. Jalal F.Y., Yang Y., Thompson J.F., Roitbak T., Rosenberg G.A.: Hypoxia-induced neuroinflammatory white-matter injury reduced by minocycline in SHR/SP. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **35**, 1145–1153 (2015)
36. Janssens J., Vantrappen G., Annese V., Peeters T.L., Tijssens G., Rekoumis G.: Effect of erythromycin on LES function and oesophageal body contractility. *Gastroenterology*, **98**, A64 (1990)
37. Jesionowska A., Cecerska-Heryć E., Marczuk N., Szafronow K., Dołęgowska B.: Kwas lizofosfatydowy w nowotworach złośliwych. *Postępy Biochemii*, **4**, 381–387 (2015)
38. Jiang Z.D., Ke S., DuPont H.L.: Rifaximin-induced alteration of virulence of diarrhea-producing *Escherichia coli* and *Shigella sonnei*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **35**, 278–281 (2010)
39. John R., Brazier J.S.: Antimicrobial susceptibility of polymerase chain reaction ribotypes of *Clostridium difficile* commonly isolated from symptomatic hospital patients in the UK. *J. Hosp. Infect.* **61**, 11–14 (2005)
40. Johnston S.L., Chauhan A. *et al.*: Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma: The AZALEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* **176**, 1630–1637 (2016)
41. Kajander K., Myllyluoma E., Kyrönpallo S., Rasmussen M., Sipponen P., Mattila I., Seppänen-Laakso T., Vapaatalo H., Oresic M., Korpela R.: Elevated pro-inflammatory and lipotoxic mucosal lipids characterise irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **15**, 6068–6074 (2009)
42. Kalambokis G.N., Mouzaki A., Rodi M., Pappas K., Fotopoulos A., Xourgia X., Tsianos E.V.: Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 815–818 (2012)
43. Kew K.M., Undela K., Kotortsi I., Ferrara G.: Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **9**, CD002997 (2015)
44. Kliever S.A., Goodwin B., Willson T.M.: The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr. Rev.* **23**, 687–702 (2002)
45. Krzyżanowska W., Pomierzy B., Budziszewska B., Filip M., Pera J.: N-Acetylcysteine and Ceftriaxone as Preconditioning Strategies in Focal Brain Ischemia: Influence on Glutamate Transporters Expression. *Neurotox. Res.* **29**, 539–550 (2016)
46. Książczyńska D.: Zaburzenia czynnościowe żołądka i dwunastnicy (w) Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, Ed. L. Paradowski, Cornetis, Wrocław, 2012, p. 89–104
47. Książczyńska D.: Wpływ innych chorób na czynność przewodu pokarmowego – gastropareza (w) Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, Ed. L. Paradowski, Cornetis, Wrocław, 2012, p. 213–227
48. Lee G.J., Lim J.J., Hyun S.: Minocycline treatment increases resistance to oxidative stress and extends lifespan in *Drosophila* via FOXO. *Oncotarget*, **50**, 87878–87890 (2017)
49. Lee S.G., Su Z.Z., Emdad L., Gupta P., Sarkar D., Borjabad A., Volsky D.J., Fisher P.B.: Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *J. Biol. Chem.* **283**, 13116–13123 (2008)
50. Lehtola J., Jauhonen P., Kesaniemi A., Wikberg R., Gordin A.: Effect of erythromycin on the oro-caecal transit time in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **39**, 555–558, (1990)

51. Leung T.C.H., Lui C.N.P., Chen L.W., Yung W.H., Chan Y.S., Yung K.K.L.: Ceftriaxone ameliorates motor deficits and protects dopaminergic neurons in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *ACS Chem. Neurosci.* **3**, 22–30 (2012)
52. Leung W.K., Chan F.K.L., Fung S.S.L., Wong M.Y., Sung J.J.Y.: Effect of oral erythromycin on gastric and small bowel transit time of capsule endoscopy. *World J. Gastroenterol.* **11**, 4865–4868 (2005)
53. Lewerenz J., Albrecht P., Tien M.L., Henke N., Karumbayaram S., Kornblum H.I., Wiedau-Pazos M., Schubert D., Maher P., Methner A.: Induction of Nrf2 and xCT are involved in the action of the neuroprotective antibiotic ceftriaxone in vitro. *J. Neurochem.* **111**, 332–243 (2009)
54. Liebrechts T., Holtman G. *et al.*: Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, **132**, 913–920 (2007)
55. Lund V.J., Grouin J.M., Eccles R., Bouter C., Chabolle F.: Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis. *Rhinology*, **42**, 207–212 (2004)
56. Marek T., Baniukiewicz A., Wallner G., Rydzewska G., Dąbrowski A.: Wytyczne postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżylakowego. *Prz. Gastroenterol.* **3**, 1–22 (2008)
57. Matsumoto T., Uchiumi T., Monji K., Yagi M., Setoyama D., Amamoto R., Matsushima Y., Shiota M., Eto M., Kang D.: Doxycycline induces apoptosis via ER stress selectively to cells with a cancer stem cell-like properties: importance of stem cell plasticity. *Oncogenesis*, **11**, 397 (2017)
58. McGuire J.M., Bunch R.L., Anderson R.C., Boaz H.E., Flynn E.H., Powell H.M., Smith J.W.: „Ilotycin”, a new antibiotic. *Antibiot. Chemother.* **2**, 281 (1952)
59. Menzel M., Akbarshahi H., Tufvesson E., Persson C., Bjermer L., Uller L.: Azithromycin augments rhinovirus-induced IFN β via cytosolic MDA5 in experimental models of asthma exacerbation. *Oncotarget*, **19**, 31601–31611 (2017)
60. Mertens V., Blondeau K., Pauwels A., Farre R., Vanaudenaerde B., Vos R., Verleden G., Van Raemdonck D.E., Dupont L.J., Sifrim D.: Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Dig. Dis. Sci.* **54**, 972–979 (2009)
61. Miell J., Dhanjal P., Jamookeeah C.: Evidence for the use of demeclocycline in the treatment of hyponatraemia secondary to SIADH: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* **69**, 1396–1417 (2015)
62. Min Y., Li F. *et al.*: Minocycline-Suppression of Early Peripheral Inflammation Reduces Hypoxia-Induced Neonatal Brain Injury. *Front. Neurosci.* **11**, 511 (2017)
63. Moini-Zanjani T., Ostad S.N., Labibi F., Ameli H., Mosaffa N., Sabetkasaei M.: Minocycline Effects on IL-6 Concentration in Macrophage and Microglial Cells in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Iran. Biomed. J.* **20**, 273–279 (2016)
64. Mullany P., Wilks M., Tabaqchali S.: Transfer of macrolide-lincosamide – streptogramin B (MLS) resistance in *Clostridium difficile* is linked to a gene homologous with toxin A and is mediated by a conjugative transposon Tn5398. *J. Antimicrob. Chemother.* **35**, 305–315 (1995)
65. Peeters T., Matthijs G., Depoortere I., Cachet T., Hoogmartens J., Vantrappen G.: Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am. J. Physiol.* **257**, G470–G474 (1989)
66. Peiris-Pagès M., Sotgia F., Lisanti M.P.: Doxycycline and therapeutic targeting of the DNA damage response in cancer cells: old drug, new purpose. *Oncoscience*, **8**, 696–699 (2015)
67. Pietrzak A., Bartnik W., Szczepkowski M., Krokowicz P., Dziki A., Reguła J., Wallner G.: Polish interdisciplinary consensus on diagnostics and treatment of colonic diverticulosis. *Pol. Przegl. Chir.* **87**, 203–220 (2015)
68. Pilot M.A., Ritchie H.D., Thompson H., Zara G.P.: Alterations in gastrointestinal motility associated with erythromycin. *Br. J. Pharmacol.* **81**: 168P (1984)
69. Pimentel M., Forbes W.P. *et al.*: Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N. Engl. J. Med.* **364**, 22–32 (2011)
70. Pimentel M.: Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **43** Suppl. 1, 37–49 (2016)
71. Pimentel M., Cash B.D., Limbo A., Wolf R.A., Israel R.J., Schoenfeld P.: Repeat rifaximin for irritable bowel syndrome: no clinical significant changes in stool microbial antibiotic sensitivity. *Dig. Dis. Sci.* **62**, 2455–2463 (2017)
72. Qin Y., Zhou H.G. *et al.*: Doxycycline reverses epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses the proliferation and metastasis of lung cancer cells. *Oncotarget*, **38**, 40667–40679 (2015)
73. Reiter J., Demirel N., Mendy A., Gasana J., Vieira E.R., Colin A.A., Quizon A., Forno E.: Macrolides for the long-term management of asthma – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Allergy*, **68**, 1040–1049 (2013)
74. Richards R.D., Davenport K.G., Hurm K.D., Wimbish W.R., McCallum R.W.: Acute and chronic treatment of gastroparesis with erythromycin. *Gastroenterology*, **98**, A385 (1990)
75. Rifkin B.R., Vernillo A.T., Golub L.M.: Blocking Periodontal Disease Progression by Inhibiting Tissue-Destructive Enzymes: A Potential Therapeutic Role for Tetracyclines and Their Chemically-Modified Analogs. *J. Periodontol.* **64**, 819–827 (1993)
76. Rohof W.O., Bennink R.J., Ruigh A.A., Hirsch D.P., Zwinderman A.H., Boeckxstaens G.E.: Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut*, **61**, 1670–1677 (2012)
77. Rothstein J.D., Fisher P.B. *et al.*: Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, **7021**, 73–77 (2005)
78. Ruzza P., Sechi G. *et al.*: Ceftriaxone blocks the polymerization of α -synuclein and exerts neuroprotective effects in vitro. *ACS Chem. Neurosci.* **5**, 30–38 (2014)
79. Sarna S.K., Lee M.B., *et al.*: Effects of erythromycin on human gastrointestinal motor activity in the fed and fasted states. *Gastroenterology*, **96**, A440 (1989)
80. Scholz R., Sobotka M., Caramoy A., Stempf A., Moehle C., Langmann T.: Minocycline counter-regulates pro-inflammatory microglia responses in the retina and protects from degeneration. *J. Neuroinflammation*, **12**: 209 (2015)
81. Secko D.: Antibiotics that protect the brain. *CMAJ*. **172**, 467–468 (2005)
82. Sherlock M., Thompson C.J.: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur. J. Endocrinol.* **162** Suppl. 1, S13–88 (2010)
83. Shlopov B.V., Stuart J.M., Gumanovskaya M.L., Hasty K.A.: Regulation of cartilage collagenase by doxycycline. *J. Rheumatol.* **28**, 835–842 (2001)
84. Smith G.N. Jr., Yu L.P. Jr., Brandt K.D., Capello W.N.: Oral administration of doxycycline reduces collagenase and gelatinase activities in extracts of human osteoarthritic cartilage. *J. Rheumatol.* **25**, 532–535 (1998)
85. Sorsa T., Tervahartiala T., Leppilähti J., Hernandez M., Gamonal J., Tuomainen A.M., Lauhio A., Pussinen P.J., Mäntylä P.: Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol. Res.* **63**, 108–113 (2011)

86. Spasovski G., Nagler E. *et al.*: Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Eur. J. Endocrinol.* **170**, G1-47 (2014)
87. Stallinger S., Eller N., Högenauer C.: Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wiener Klin. Wochenschr.* **126**, 9–14 (2014)
88. Sturm A., Holtmann G., Goebell H., Gerken G.: Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion*, **60**, 422–427 (1999)
89. Sy-Cordero A.A., Pearce C.J., Oberlies N.H.: Revisiting the enniatins: a revive of their isolation, biosynthesis, structure determination, and biological activities. *J. Antibiot.* **65**, 541–549 (2012)
90. Talley N.J., Verlinden M., Geenen D.J., Hogan R.B., Riff D., McCallum R.W., Mack R.J.: Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut*, **49**, 395–401 (2001)
91. Tang X., Wang X., Zhao Y.Y., Curtis J.M., Brindley D.N.: Doxycycline attenuates breast cancer related inflammation by decreasing plasma lysophosphatidate concentrations and inhibiting NF- κ B activation. *Mol. Cancer*, **16**, 36 (2017)
92. Vezina C., Kudelski A., Sehgal S.N.: Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J. Antibiot.* **28**, 721–726 (1975)
93. Wang Z., Nong J., Shultz R.B., Zhang Z., Kim T., Tom V.J., Ponnappan R.K., Zhong Y.: Local delivery of minocycline from metal ion-assisted self-assembled complexes promotes neuroprotection and functional recovery after spinal cord injury. *Biomaterials*, **112**, 62–71 (2017)
94. Warny M., Pepin J., Fang A., Killgore G., Thompson A., Brazier J., Frost E., McDonald L.C.: Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*, **366**, 1079–1084 (2005)
95. Webley W.C., Hahn D.L.: Infection-mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on *Chlamydia pneumoniae* and macrolides. *Respiratory Res.* **18**, 98 (2017)
96. Xu X., Gaggar A. *et al.*: Doxycycline improves clinical outcomes during cystic fibrosis exacerbations. *Eur. Respir. J.* **49**, pii: 1601102 (2017)
97. Zatmann T.F., Hall J.E., Harmer M.: Gastric residual volume in children: a study comparing efficiency of erythromycin and metoclopramide as prokinetic agents. *Br. J. Anaesth.* **86**, 869–871 (2001)
98. Zhang L., Xu L., Zhang F., Vlasi E.: Doxycycline inhibits the cancer stem cell phenotype and epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer. *Cell Cycle*, **16**, 737–745 (2017)
99. Zhong W., Yang C. *et al.*: Doxycycline inhibits breast cancer EMT and metastasis through PAR-1/NF- κ B/miR-17/E-cadherin pathway. *Oncotarget*, **62**, 104855-104866 (2017)

Maciej Danielewski*, Dorota Książczyńska, Adam Szela

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wpłynęło w kwietniu, zaakceptowano we wrześniu 2018 r.

Streszczenie: Antybiotyki są szeroko stosowaną grupą leków w terapii chorób zakaźnych. Niektóre z antybiotyków posiadają właściwości inne niż przeciwdrobnoustrojowe, które coraz częściej są wykorzystywane w leczeniu chorób nieinfekcyjnych. Autorzy uważają, że jest to jedna z przyczyn rozpowszechniania się antybiotyków w środowisku i tym samym zwiększania się ryzyka powstawania oporności. Trzeba pamiętać, że wraz z postępem w nauce i poznawaniem nowych właściwości antybiotyków, każde rozszerzenie wskazań dla leków przeciwbakteryjnych może spowodować powstanie ograniczeń w pierwotnych wskazaniach. Nie zawsze postęp w nauce oznacza postęp w terapii. Czasami może być odwrotnie i należy umieć ocenić bilans zysków i ewentualnych strat. Celem niniejszego opracowania było przedstawienie właściwości antybiotyków innych niż przeciwbakteryjne, które są lub mogą być wykorzystane w terapii chorób nieinfekcyjnych, także po to, aby można było ocenić odległe skutki rozszerzenia wskazań dla leków stosowanych na co dzień w terapii chorób infekcyjnych. Ponieważ tego typu tematyka w sposób zbiorczy nie była dotąd szeroko podejmowana, autorzy postanowili zebrać i podsumować w jednym opracowaniu najważniejsze i najczęściej wykorzystywane oraz najbardziej obiecujące doniesienia dotyczące nieantybiotykowych zastosowań antybiotyków. Niniejsza praca przedstawia najnowsze dane dotyczące prokinetycznego działania erytromycyny, przeciwzapalnego i immunomodulującego działania azytromycyny, potencjalne zastosowanie doksylicykliny jako środka przeciwnowotworowego i przeciwzapalnego, a także przeciwzapalne, neuroprotektoryjne, antyoksydacyjne i antyapoptotyczne właściwości minocykliny. Scharakteryzowano również podstawy wykorzystania demeklocykliny w leczeniu zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego, a także rifaksyminy jako leku o działaniu przeciwzapalnym i eubiotycznym. Opisano ponadto neuroprotektoryjne działanie ceftriaksonu oraz przeciwzapalne i immunostymulujące właściwości fusafunginy.

1. Wprowadzenie – antybiotyki jako potencjalnie skuteczne leki w terapii chorób nieinfekcyjnych. 2. Erytromycyna – działanie prokinetyczne. 3. Azytromycyna – działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. 4. Doksylicykлина – działanie przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. 5. Minocyklina – działanie przeciwzapalne, neuroprotektoryjne, antyoksydacyjne i antyapoptotyczne. 6. Demeklocykлина – działanie antagonistyczne do hormonu antydiuretycznego. 7. Rifaksymina – działanie przeciwzapalne/eubiotyk. 8. Ceftriakson – działanie neuroprotektoryjne. 9. Fusafungina – działanie przeciwzapalne i immunostymulujące. 10. Podsumowanie

NON-ANTIBIOTIC USE OF ANTIBIOTICS

Abstract: Antibiotics are widely used medicines in the treatment of infectious diseases. However, some of them show also non-antibiotic properties, which are increasingly used in the treatment of non-infectious diseases. The authors of this publication believe that this is one of the reasons behind antibiotic dissemination in the environment and, *ipso facto*, behind the increasing risk of bacterial resistance. It is worth remembering that, along with the progress in science and better knowledge of the new properties of antibiotics, every extension of indications for antimicrobial agents may restrict their primary indications. Progress in science does not always mean progress in therapy. In fact, it may sometimes have an opposite effect and we should be able to assess the benefit/risk ratio. The aim of this study was to present other than antibacterial properties of antibiotics which currently are or may be used in the future in the treatment of non-infectious diseases, as well as to assess the long-term effects of extending the indications for medicines commonly used in the treatment of infectious diseases. To the best of the authors' knowledge, such attempt has not been made so far, therefore authors decided to review the most important, useful or promising reports on non-antibiotic use of antibiotics. The article summarizes the latest data on prokinetic action of erythromycin, anti-inflammatory and immunomodulatory action of azithromycin, potential use of doxycycline as an anti-cancer and anti-inflammatory agent, and also anti-inflammatory, neuroprotective, antioxidant and antiapoptotic properties of minocycline. Furthermore, the basics of demeclocycline application in the treatment of inappropriate antidiuretic hormone hyposecretion syndrome and rifaximin use as an anti-inflammatory and eubiotic agent are presented. Neuroprotective action of ceftriaxone and anti-inflammatory and immunostimulatory action of fusafungine were also described.

1. Introduction – antibiotics as potentially effective agents in the therapy of non-infectious diseases. 2. Erythromycin – prokinetic action. 3. Azithromycin – anti-inflammatory and immunomodulatory action. 4. Doxycycline – anticancer and anti-inflammatory action. 5. Minocycline – anti-inflammatory, neuroprotective, antioxidant and antiapoptotic action. 6. Demeclocycline – inhibition of the antidiuretic hormone action. 7. Rifaximin – anti-inflammatory action / eubiotic. 8. Ceftriaxone – neuroprotective action. 9. Fusafungine – anti-inflammatory and immunostimulatory action. 10. Summary

Słowa kluczowe: antybiotyki, choroby niezakaźne, nietypowe wskazania

Key words: antibiotics, non-infectious diseases, atypical indications

1. Wprowadzenie – antybiotyki jako potencjalnie skuteczne leki w terapii chorób nieinfekcyjnych

Antybiotyki są szeroko stosowaną grupą leków w terapii chorób zakaźnych. Wiele ze znanych i powszechnie wykorzystywanych antybiotyków wykorzystuje

się w farmakoterapii infekcji od wielu lat. Często już w trakcie stosowania ich w antybiotykoterapii odkrywa się ich dodatkowe właściwości, które stwarzają nowe wskazania do zastosowania tych leków.

Nierzadko do alternatywnego wykorzystania antybiotyków prowadzi analiza działań niepożądanych,

* Autor korespondencyjny: Maciej Danielewski, Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Jana Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław; tel. 71 784 14 50; e-mail: maciej.danielewski@umed.wroc.pl

które można przekuć w pozytywny efekt terapeutyczny. Ponadto, panujący obecnie trend ograniczania antybiotykoterapii ze względu na rosnącą lekooporność szczepów bakteryjnych wymusza na producentach antybiotyków konieczność poszukiwania nowych, niezakaźnych zastosowań dla produkowanych przez nich leków przeciwbakteryjnych. Ważną rolę w odkrywaniu nieantibiotykowych właściwości antybiotyków spełniają niewątpliwie badania kliniczne IV fazy oraz postęp, także techniczny, w dziedzinie nauk podstawowych, który przekłada się na lepsze poznanie patogenez chorób czy mechanizmów działania leków. Czasem o odkryciu nowych właściwości antybiotyków, jak to często dzieje się w nauce, może także decydować przypadek.

W niniejszym artykule autorzy postanowili opisać działania inne niż przeciwbakteryjne niektórych antybiotyków stosowanych na co dzień przede wszystkim w terapii chorób infekcyjnych.

2. Erytromycyna – działanie prokinetyczne

Erytromycyna, antybiotyk zaliczany do makrolidów, została wyizolowana z grzybów *Actinomycetae* w próbce ziemi z Filipin w 1952 r. [58]. Przez wiele lat była stosowana w farmakoterapii i mimo pojawienia się kolejnych, syntetycznych leków o podobnej budowie, wciąż znajduje swoje miejsce w leczeniu zakażeń bakteryjnych. Częste działania niepożądane erytromycyny ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, kolkowe bóle brzucha początkowo przypisywano zaburzeniom składu ilościowego i jakościowego mikroorganizmów tworzących mikrobiotę jelit. W 1984 r. wykazano – w badaniach na psach – bezpośredni pobudzający wpływ erytromycyny podanej dożylnie na perystaltykę przewodu pokarmowego, tj. wywoływanie skurczów rozpoczynających się w bliższej części żołądka i ulegających propagacji aż do jelita krętego [68]. Po dożylnym wlewie erytromycyny stwierdzono zwiększenie stężenia motyliny w surowicy oraz aktywności elektrycznej poprzedzającej pojawienie się wędrującego kompleksu motorycznego (Migrating Motor Complex, MMC) od żołądka do jelita krętego [34]. Sarna i wsp. potwierdzili u ludzi, że erytromycyna podana we wlewie dożylnym w dawce 1–3 mg/kg m.c./godz. pobudza powstanie aktywności skurczowej typowej dla III fazy MMC [79]. Erytromycyna u zdrowych osób skraca czas pasażu ustno – kątniczego [50]. Ponadto ten antybiotyk zwiększa ciśnienie dolnego zwieracza przełyku na czczo i po posiłku, ale nie wpływa znacząco na perystaltykę trzonu przełyku [36]. Erytromycyna przyspiesza również opróżnianie żołądkowe. Kurczliwość pęcherzyka żółciowego w okresie międzyposiłkowym zależy m.in. od aktywności motorycznej okolicy przedodźwiernikowej

żołądka i dwunastnicy. Pęcherzyk żółciowy częściowo opróżnia się z żółci synchronicznie z MMC. Wykazano, że erytromycyna podana doustnie zmniejsza objętość pęcherzyka żółciowego na czczo i po płynnym posiłku testowym [9]. Erytromycyna podana dożylnie w dawce 200 mg osobom zdrowym zwiększa amplitudę i czas trwania skurczów zwieracza Oddiego [4].

Ustalono, że erytromycyna wpływa na motorykę układu pokarmowego przez pobudzanie receptorów motylinowych [20, 65]. Motylina jest 22-aminokwasowym peptydem wytwarzanym przez komórki neuroendokrynne błony śluzowej dwunastnicy i jelita czczego, który pobudza skurcz mięśni gładkich żołądka i jelit. Reguluje aktywność skurczową przewodu pokarmowego poprzez cykliczne zmiany stężenia w surowicy. Motylina pobudza heterogenne receptory motylinowe występujące w największej ilości w części przedodźwiernikowej żołądka. Erytromycyna oraz inne antybiotyki makrolidowe zawierające 14 atomów węgla w pierścieniu laktonowym oraz azytromycyna (15 atomów węgla w pierścieniu laktonowym) są agonistami receptora motylinowego [5, 12]. Erytromycynę i jej pochodne działające agonistycznie na receptory motylinowe określa się mianem motylidów.

Erytromycyna działa prokinetycznie w dawkach mniejszych niż stosowane w antybiotykoterapii, wynoszących ¼ lub mniej dawki dobowej. Wpływ na perystaltykę układu pokarmowego pojawia się po podaniu doustnym i dożylnym tego leku.

W patogenezie wielu schorzeń układu pokarmowego u dzieci i dorosłych występują zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego. Ponadto niektóre choroby układowe, np. cukrzyca, mogą wtórnie prowadzić do powikłań gastroenterologicznych, np. w postaci gastroparezy [46]. Dodatkowo, krótkotrwałe pobudzenie perystaltyki przewodu pokarmowego ułatwia wykonanie niektórych procedur diagnostyczno-terapeutycznych, stąd zapotrzebowanie na skuteczne leki prokinetyczne. Erytromycyna ma silniejsze działanie prokinetyczne niż powszechnie znane leki, takie jak cyzapryd, domperidon czy metoklopramid [88]. Dlatego po odkryciu właściwości motorycznych erytromycyny badano możliwości jej zastosowania w celach diagnostyczno-terapeutycznych u dzieci i dorosłych. Ustalono, że erytromycyna podana doustnie w dawce jednorazowej 1 mg/kg m.c. u dzieci przed tonsillektomią była tak samo skuteczna jak metoklopramid podany doustnie w dawce 0,15 mg/kg m.c. w pobudzaniu opróżniania żołądka, tj. nie stwierdzono różnicy w częstości występowania wymiotów po tonsillektomii u dzieci, którym przed zabiegiem profilaktycznie podano erytromycynę, w porównaniu do dzieci, którym podano metoklopramid [97]. Inne potencjalne możliwości wykorzystania działania prokinetycznego erytromycyny u dzieci to m.in. zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

wynikające z jego niedojrzałości u wcześniaków, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego u niemowląt poddanych operacjom brzusznej, zwłaszcza u tych z małą masą urodzeniową czy choroba refluksowa [15].

Wskazań dla erytromycyny jako prokinetyku u dorosłych jest więcej, np. choroba refluksowa, gastropareza cukrzycowa, gastropareza po wagotonii, dyspepsja czynnościowa pod postacią zespołu zaburzeń poposiłkowych wg kryteriów rzymskich IV, zaparcia, pooperacyjne zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego, idiopatyczna rzekoma niedrożność jelit, żywienie enteralne, procedury diagnostyczno-terapeutyczne, np. wprowadzenie zgłębnika nosowo-żołądkowego i do jelita cienkiego, badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego czy endoskopia kapsułkowa. Szczególnym, nierozwiązanym do dzisiaj problemem terapeutycznym, jest gastropareza cukrzycowa, która nie tylko powoduje dokuczliwe objawy, np. uczucie wczesnej sytości, uczucie pełności w nadbrzuszu, wzdęcia, nudności i wymioty [47], ale pogarsza również kontrolę glikemii. Jej różnie nasilone objawy zgłasza 27–58% pacjentów chorujących na cukrzycę, zwłaszcza typu 1 [90]. Cyzapryd, lek z którym początkowo wiązano duże nadzieje w terapii przewlekłych zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, w tym gastroparezy, został w 1999 r. wycofany z rynku amerykańskiego przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) z powodu udokumentowanych zgonów wskutek tachyarytmii komorowych. W wielu krajach europejskich podjęto podobne decyzje, choć w Polsce jest dostępny. Z kolei metoklopramid ze względu na ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych stosuje się tylko doraźnie, ponieważ nie nadaje się do przewlekłej farmakoterapii, a Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) w 2013 r. zaleciła ograniczenie wskazań do jego stosowania wyłącznie do profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów oraz ograniczenie jego dawki dobowej i czasu stosowania u dorosłych do odpowiednio, 30 mg i 5 dni. Dzieciom po 1 r.ż. metoklopramid może być podany wyłącznie, gdy stosowanie innych leków jest nieskuteczne lub niemożliwe, co w praktyce ogranicza wskazania niemal wyłącznie do profilaktyki opóźnionych nudności i wymiotów po chemioterapii i radioterapii nowotworów oraz do ich objawowego leczenia, w tym nudności i wymiotów związanych z ostrym napadem migreny u dorosłych oraz u młodzieży (15–18 lat) po chemioterapii nowotworów (jako lek drugiego rzutu). Domperidon w Polsce jest praktycznie niedostępny. Z kolei EMA uznała, że tegaserod (prokinetyk, częściowy agonista receptora 5-HT₄) ma większe ryzyko działań niepożądanych niż korzyści terapeutycznych i wydała negatywną opinię dotyczącą rejestracji tego preparatu w krajach Unii Europejskiej.

Mimo niewątpliwych zalet erytromycyny, tj. udokumentowanej skuteczności jako leku prokinetycznego

i korzystnego profilu bezpieczeństwa w porównaniu do wyżej wymienionych prokinetyków, możliwości praktycznego jej zastosowania, zwłaszcza w leczeniu przewlekłym, są ograniczone. Korzystny wpływ erytromycyny na motorykę przewodu pokarmowego zmniejsza się szybko w czasie regularnego stosowania z powodu tachyfilaksji [74]. Erytromycyna jest na ogół dobrze tolerowana, ale występuje ryzyko hepatotoksyczności i licznych interakcji lekowych (inhibitor cytochromu P450 – CYP3A4) [16].

Wydaje się, że największą przeszkodą w powszechnym stosowaniu erytromycyny jako leku prokinetycznego jest jej aktywność przeciwbakteryjna. Erytromycyna, jako prokinetyk, jest podawana w dawkach mniejszych niż stosowane w antybiotykoterapii, co prowadzi do selekcji szczepów opornych. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej. Zaleca się u nich wczesne wdrożenie żywienia dojelitowego, np. w ciągu 24–48 godz. od przyjęcia na oddział, aby zwiększyć przepływ krwi w jelitach, poprawić czynność bariery jelitowej, przyspieszyć gojenie ran, zmniejszyć ryzyko sepsy i, ostatecznie, poprawić rokowanie [21]. Jednak zaburzona motoryka górnego odcinka przewodu pokarmowego może sprzyjać aspiracji treści żołądkowej do dróg oddechowych i związanym z tym powikłaniom, np. zapaleniu płuc u sztucznie wentylowanych. Erytromycyna w dawkach prokinetycznych ułatwia wprowadzenie zgłębnika do żywienia enteralnego i poprawia jego tolerancję poprzez zmniejszenie objętości treści pokarmowej zalegającej w żołądku, ale w dawkach subterapeutycznych w odniesieniu do działania przeciwbakteryjnego promuje rozwój szczepów opornych, np. szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę. Zastosowanie erytromycyny w małych dawkach zwiększa także ryzyko powikłań – biegunki i innych problemów zdrowotnych spowodowanych przez nadkażenie bakterią *Clostridium difficile* [39, 64, 94].

Azytromycyna, po podaniu jako prokinetyk osiąga stężenie mieszczące się w zakresie stężeń terapeutycznych w leczeniu przeciwbakteryjnym i dlatego podejmowano próby wykorzystania jej właściwości prokinetycznych [5]. Postulowano jej zastosowanie w leczeniu zaburzeń motoryki w chorobie refluksowej, u pacjentów po przeszczepie płuca i z przepukliną rozworu przełykowego [60, 76]. Jej zaletą w porównaniu do erytromycyny ma być niewystępowanie tachyfilaksji [60]. W praktyce, przy zastosowaniu azytromycyny występują objawy niepożądane i ryzyko antybiotykooporności.

Poszukiwanie nowych motylidów, związków równie skutecznych w pobudzaniu perystaltyki jelit jak erytromycyna, ale pozbawionych działania przeciwbakteryjnego, póki co nie zakończyło się sukcesem. Substancja ABT-229 u pacjentów z cukrzycą typu 1 zmniejsza objawy gastroparezy w mniejszym stopniu niż placebo, a w większych dawkach nasila dolegliwości [90]. W tej

sytuacji wydaje się, że zasadne jest praktyczne wykorzystanie właściwości prokinetycznych erytromycyny w procedurach diagnostycznych, ale nie w przewlekłej farmakoterapii. Erytromycyna podana dożylnie w pojedynczej dawce przed esofagogastroduodenoskopią wykonywaną w trybie pilnym u pacjentów z objawami masywnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego przyspiesza przemieszczenie wyznaczonych krwi dystalnie, co poprawia widoczność błony śluzowej, ułatwia zlokalizowanie źródła krwawienia i jego zatamowanie. Zastosowanie erytromycyny wyraźnie poprawia komfort badania i zwiększa jego bezpieczeństwo, zmniejszając ryzyko zachłyśnięcia podczas endoskopii [23]. Zgodnie z polskimi wytycznymi dotyczącymi postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżyłkowego, przed endoskopią w trybie pilnym zaleca się podanie erytromycyny w dawce 3 mg/kg m.c. (w praktyce 250 mg) w jednorazowej iniekcji lub w trwającym 30 min. wlewie kroplowym 30–60 min. przed badaniem [56]. Erytromycyna opróżnia żołądek z krwi i skrzepów, poprawia subiektywną jakość badania oraz zmniejsza konieczność powtórzenia endoskopii z powodu niedostatecznego uwidocznienia zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego [7, 14].

Wydłużenie czasu pasażu żołądkowego kapsułki endoskopowej, która ma baterię o ograniczonej żywotności, może skutkować niekompletnym badaniem jelita cienkiego. Erytromycyna w dawce 250 mg podana doustnie godzinę przed połknięciem kapsułki endoskopowej u pacjentów poddanych endoskopii kapsułkowej skraca czas pasażu kapsułki [52]. W tym badaniu średni czas pasażu żołądkowego u pacjentów po erytromycynie wyniósł 15,8 min., a u pozostałych aż 70,2 min. Podanie erytromycyny nie upośledza jakości obrazu.

3. Azytromycyna – działanie przeciwzapalne i immunomodulujące

Azytromycyna, związek zaliczany do azalidów – antybiotyków makrolidowych II generacji, jest obecnie jednym z częściej stosowanych antybiotyków, szczególnie w zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych. Wykorzystywana jest ona także w terapii zakażeń wywołanych przez *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*. Azytromycyna kumuluje się w komórkach makrofagów, osiągając duże stężenie w miejscu zakażenia. Dzięki temu uzyskuje się efekt poantybiotyczny, który umożliwia stosowanie azytromycyny w krótkotrwałej terapii oraz podawanie leku raz na dobę.

Astma oskrzelowa to przewlekła choroba układu oddechowego, która charakteryzuje się napadami przejściowego zwężenia dróg oddechowych i ich nadreaktywnością na różne czynniki prowadzące do skurczu mięśniówki gładkiej oskrzeli. W ciągu ostatnich

kilkudziesięciu lat zwiększa się liczba zachorowań na dychawicę oskrzelową [19, 95]. Opisano wiele klinicznych podtypów astmy i uważa się, że w terapii należy je uwzględniać [95]. Przykładowo, często w zaostrzeniu astmy u dzieci i dorosłych odgrywają rolę bakterie atypowe, m.in. *C. pneumoniae* i *M. pneumoniae*, a także zakażenia wirusowe, np. rhinowirusami (HRV) [3, 19, 30, 95]. Dlatego w ostatnich latach zaczęto stosować makrolidy jako leki uzupełniające w zaostrzeniach choroby.

Działanie przeciwbakteryjne makrolidów prowadzi bezpośrednio lub pośrednio do zmian układu immunologicznego (działanie immunomodulujące) i efektów przeciwzapalnych [30, 95]. W tym celu najczęściej stosuje się azytromycynę, ze względu na korzystne właściwości farmakokinetyczne oraz rzadkie występowanie działań niepożądanych. Mechanizm działania immunomodulującego i przeciwzapalnego azytromycyny nie został dokładnie poznany. Sugeruje się hamowanie produkcji cytokin, np. interleukiny-8 (IL-8), zmniejszenie stężenia neutrofilów, a także zaburzenie metabolizmu komórek zapalnych związanych z patogenezą dychawicy oskrzelowej [3, 32]. Azytromycyna może indukować u osób chorych (ale nie u zdrowych) wytwarzanie interferonu beta (IFN- β) – endogennej substancji o działaniu przeciwwirusowym, antyproliferacyjnym i immunomodulującym. Zwiększoną produkcję IFN- β obserwowano w modelach *in vitro* i *in vivo* [59].

Wyniki badań klinicznych nad zastosowaniem makrolidów w terapii zaostrzeń dychawicy nie są jednoznaczne. W 2012 roku, w badaniu AZMATICS nie wykazano korzyści z ich stosowania w astmie o lekkim bądź średnim nasileniu, ale u połowy leczonych z powodu astmy o ciężkim przebiegu zaobserwowano widoczną poprawę jakości życia (Asthma Quality of Life, AQL) przez co najmniej 6 miesięcy [30]. Tych korzystnych działań azytromycyny nie potwierdzają jednak wyniki badania AZALEA [40]. Natomiast metaanaliza 12 randomizowanych badań przeprowadzona w 2013 roku, wskazuje na korzystne działanie długotrwałego podawania makrolidów w terapii astmy u dzieci i dorosłych. Korzyści te dotyczą poprawy wielkości szczytowego przepływu wydechowego (Peak Expiratory Flow, PEF), zmniejszenia podstawowych objawów astmy (kaszlu, duszności, świszczącego oddechu), poprawy jakości życia (AQL) i zmniejszenia nadreaktywności dróg oddechowych. Nie wykazano natomiast poprawy wielkości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (Forced Expiratory Volume, FEV1) [73]. Inne badania wykazały korzystny wpływ terapii makrolidami na objawy astmy i FEV1, ale nie potwierdzono poprawy jakości życia (AQL) [43].

Niejednoznaczne wyniki badań i trudności interpretacyjne powodują, że niełatwo jest sformułować spójne wnioski i zalecenia [30, 31, 40, 95]. Europejskie Towarzystwo Oddechowe (European Respiratory Society,

ERS), jak i jego amerykański odpowiednik (American Thoracic Society, ATS), wskazują na zalecenia stosowania makrolidów jako warunkowe, a istniejące dowody o bardzo małej wartości [95]. Wydaje się zatem, że biorąc pod uwagę ryzyko powstawania antybiotykooporności, nie należy zalecać stosowania makrolidów do czasu przeprowadzenia wiarygodnych badań klinicznych.

4. Doksycyklina – działanie przeciwnowotworowe i przeciwzapalne

Doksycyklina jest długo działającym, półsyntetycznym antybiotykiem z grupy tetracyklin. Posiada szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego, stosowana jest m.in. w zakażeniach wywołanych przez *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Rickettsia* spp. Wykazuje działanie bakteriostatyczne i przeciwzapalne. Wykorzystywana jest także w leczeniu zakażenia zarodźcem malarii. Doksycyklina hamuje biosyntezę białek bakteryjnych, poprzez wiązanie z rybosomalną podjednostką 30S. Ze względu na podobieństwo strukturalne pomiędzy rybosomami bakteryjnymi i mitochondrialnymi, doksycyklina hamuje także biosyntezę białek w mitochondriach komórek ssaków [17, 18]. Ten efekt można wykorzystać w leczeniu nowotworów.

Ważną rolę w progresji nowotworu odgrywają zależne od cynku enzymy proteolityczne – metaloproteiny macierzy (Matrix Metalloproteinases, MMP). Pobudzają one proliferację komórek nowotworowych, ich migrację, inwazję, tworzenie przerzutów oraz angiogenezę. Innym procesem nasilającym rozwój nowotworów jest przejście epithelialno-mezenchymalne (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT). Proces EMT może sprzyjać przekształceniu nowotworu niezłośliwego w jego agresywną i inwazyjną postać. Doksycyklina wykazuje zdolność hamowania zarówno aktywności MMP – poprzez chelatowanie jonów cynku i wapnia, jak i procesu przejścia epithelialno-mezenchymalnego – poprzez inhibicję aktywności czynników transkrypcyjnych, w tym przede wszystkim czynnika jądrowego κ B (Nuclear Factor κ B, NF- κ B) [66, 72, 91, 98, 99].

Przeprowadzone badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że na poziomie molekularnym doksycyklina działa przeciwnowotworowo m.in. poprzez wiązanie z receptorem PAR1. Receptor ten odpowiada m.in. za aktywację czynnika jądrowego NF- κ B. Odgrywa on ważną rolę w proliferacji guza nowotworowego, poprzez regulację ekspresji wielu genów kodujących różne białka. Doksycyklina, poprzez zablokowanie receptora PAR1, hamuje czynność NF- κ B. Następstwem tego jest zmniejszenie wytwarzania miRNA oraz zwiększenie stężenia nabłonkowej E-kadheryny, która hamuje progresję EMT i zmniejsza zdolność do przerzutów na przykład nowotworu piersi [99]. W obrębie zmian nowotworowych istnieje mała populacja komórek, która posiada

zdolność do samoodnawiania się. Komórki te wykazują oporność na konwencjonalną terapię, a także pełnią kluczową rolę w procesach wzrostu guza, tworzenia przerzutów oraz nawrotów choroby nowotworowej. Są one określane mianem nowotworowych komórek macierzystych (Cancer Stem Cells, CSC). Doksycyklina jest selektywnym inhibitorem CSC, hamuje proliferację nowotworowych komórek macierzystych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [18, 57, 66].

Doksycyklina reguluje odpowiedź na uszkodzenie DNA (w tym naprawę DNA przez kinazę proteinową DNA-PK), odgrywa także rolę w supresji różnych ścieżek rozwojowych nowotworu i procesu EMT. Wszystkie te procesy są nasilane przez nowotworowe komórki macierzyste i warunkują wytworzenie oporności na konwencjonalną terapię oraz apoptozę typu *anoikis*, co prowadzi do powstania krążących komórek nowotworowych (Circulating Tumor Cells, CTC) i zwiększenia ryzyka tworzenia przerzutów nowotworowych. Komórki te wykazują zdolność przetrwania w warunkach nieadhezyjnych, co pozwala im stosunkowo swobodnie krążyć w systemie naczyń krwionośnych [66]. Autofagia, czyli degradacja zbędnych organelli komórkowych, może odgrywać ważną rolę w procesie kancerogenezy. Komórki nowotworowe, które dzielą się w sposób niekontrolowany, mogą w przypadku niedoboru substancji odżywczych wykorzystywać proces autofagii do pozyskiwania energii. Ma to znaczenie, gdy szybko rosnący guz nie wykształcił, w procesie angiogenezy, odpowiedniego systemu unaczynienia. Doksycyklina może zmniejszać ekspresję markerów LC-3BI i LC-3BII, odpowiedzialnych za proces autofagii [98].

Tetracykliny mają zdolność do zwiększania ekspresji fosfataz fosforanów lipidów (Lipid-Phosphate Phosphatases, LPP) na powierzchni komórek. Fosfatazy te odpowiadają za degradację krążącego kwasu lizofosfatydowego (Lysophosphatidic Acid, LPA), który powstaje z lizofosfatydylocholiny pod wpływem autotaksyny (Autotaxin, ATX). Efektem działania krążącego LPA jest nasilenie związanego z nowotworem stanu zapalnego, a także zwiększona proliferacja, migracja, przeżywalność i oporność komórek nowotworowych na cytostatyki. W nowotworach złośliwych LPA przyspiesza wzrost masy guza, angiogenezę i tworzenie przerzutów [37]. LPA wiąże się z receptorami na powierzchni komórek, zwiększa ekspresję prozapalnych cytokin, chemokin i innych białek. W efekcie zwiększa się stężenie m.in. IL-1 β , IL-6, IL-9, CCL2, CCL11, CXCL1, CXCL2, CXCL9, G-CSF, LIF, VEGF w komórkach guza. Leczenie doksycykliną, poprzez zwiększenie stężenia LPP, zmniejsza osoczowe stężenie krążącego LPA i innych mediatorów stanu zapalnego [91].

W 2017 roku wykazano, że doksycyklina zmniejsza formowanie MAM (Mitochondria-Associated Membranes), wywołując stres retikulum endoplazmatycznego,

a w konsekwencji apoptozę komórek [57]. MAM to błony związane z mitochondriami, które powstają przy zwiększonej aktywności mitochondrialnych łańcuchów oddechowych w komórkach. Badania prowadzono na modelu nowotworu prostaty (agregaty komórek nowotworowych hodowane w warunkach *in vitro*, wykazujące cechy guza rosnącego w warunkach *in vivo* we wczesnej fazie jego rozwoju). Przy długotrwałym podawaniu doksycykliny, może dochodzić do selekcji komórek nowotworowych z dominującym fenotypem glikolitycznym. Powoduje to powstanie oporności na antybiotyk, polegającej na zwiększeniu stabilności metabolicznej komórek, które mogą wykorzystywać procesy glikolizy jako źródło energii. Stąd wykorzystanie doksycykliny – hamującej procesy mitochondrialnego oddychania komórkowego, a także witaminy C – ograniczającej rozkład glikolityczny [17]. Ta stosunkowo prosta i mało toksyczna dla pacjenta terapia, może okazać się skutecznym sposobem usuwania z organizmu opornych nowotworowych komórek macierzystych. Większość stosowanych cytostatyków ma dużą toksyczność i jest źle tolerowana przez pacjentów. Doksycyklina mogłaby zmniejszyć toksyczność stosowanej terapii przez ograniczenie liczby opornych komórek macierzystych i tym samym umożliwić zmniejszenie dawek leków cytostatycznych. Dotychczas potwierdzono, że może ona okazać się wartościową alternatywą w terapii m.in. nowotworów płuc, piersi, prostaty i kostniakomięsaków [57, 72, 98, 99]. Wskazane są inne badania, w tym także kliniczne, które potwierdziłyby przydatność doksycykliny we wspomaganiu leczeniu nowotworów [66].

Doksycyklina jest także potencjalnie skutecznym środkiem o działaniu przeciwzapalnym. Jednym z istotnych czynników patologicznych chorób, w przebiegu których dochodzi do degeneracji tkanek (np. reumatoidalnym zapaleniu stawów, cukrzycy, pęcherzowych chorobach dermatologicznych, wrzodach rogówki czy zapaleniu przyzębia) jest nadmierna kolagenoliza [75]. Za proces kolagenolizy odpowiadają m.in. kolagenazy – białka z grupy metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej. Tetracykliny wykazują zdolność do bezpośredniego hamowania (poprzez chelatowanie jonów cynku i wapnia) aktywności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej, czyli zależnych od cynku i wapnia enzymów proteolitycznych, do których zalicza się m.in. kolagenazy czy żelatynazy [75, 83, 85, 96]. Zaobserwowano, że równocześnie dochodzi do zmniejszenia stężenia mRNA dla tych enzymów, co sugeruje bezpośredni wpływ tetracyklin na ekspresję genów dla niektórych kolagenaz i żelatynaz [83]. Dotychczas wykazano skuteczność doksycykliny w zmniejszaniu aktywności m.in. MMP-8, istotnej w patogenezie miażdżycy i chorób przyzębia [85], MMP-9 przyspieszającej progresję mukowiscydozy [96], a także MMP-1 i MMP-13 pro-

dukowanych w nadmiarze w chondrocytach w przebiegu zapalenia kości i stawów [83].

W przeprowadzonych badaniach klinicznych stwierdzono, że terapia niskimi dawkami doksycykliny (mniejszymi niż w przypadku działania antybiotycznego) istotnie zmniejsza aktywność kolagenazy w dżiastach oraz płynie dżiastowym i przeciwdziała rozchwianiu zębów w przypadku zapalenia przyzębia u dorosłych [27, 28, 75]. Co ważne, w trakcie tego typu terapii nie zaobserwowano pojawiania się lekooporności u mikroorganizmów. Podobne efekty pojawiały się także po podawaniu niskich dawek minocykliny [26]. Zaobserwowano także, że niskie, dobrze tolerowane przez pacjentów dawki doksycykliny znacząco hamują aktywność kolagenaz i żelatynaz w przypadku zapalenia kości i stawów [83, 84]. Dodatkowo dowiedziono, że podczas leczenia niskimi dawkami doksycykliny dochodzi do wzrostu stężenia transformującego czynnika wzrostu beta-3 (Transforming Growth Factor Beta-3, TGF- β 3) oraz istotnego obniżenia stężenia interleukin IL-1 α , IL-1 β i IL-6. Ponadto zaobserwowano wzrost ekspresji receptorów RI i RII dla TGF- β 3. Zwiększenie stężenia transformującego czynnika wzrostu może przyczyniać się do zmniejszenia produkcji MMP oraz miejscowych prozapalnych cytokin [83].

5. Minocyklina – działanie przeciwzapalne, neuroprotektoryjne, antyoksydacyjne i antyapoptotyczne

Minocyklina jest długo działającą, półsyntetyczną tetracykliną, stosowaną od wielu lat w zwalczaniu zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi, szczególnie w terapii trądziku młodzieńczego oraz niektórych chorób przenoszonych drogą płciową. Oprócz działania bakteriostatycznego, w wielu badaniach potwierdzono skuteczność minocykliny jako środka przeciwzapalnego, neuroprotektoryjnego, antyoksydacyjnego i antyapoptotycznego [1, 48, 62, 80, 93]. Podana doustnie, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, charakteryzuje się lepszymi parametrami farmakokinetycznymi niż inne tetracykliny, tj. stosunkowo długim okresem półtrwania i łatwą penetracją do tkanek. Łatwo przenika także przez barierę krew-mózg, co ma znaczenie dla jej neuroprotektoryjnego działania [22].

Minocyklina zmienia reaktywność komórek mikrogleju, przeciwdziała procesom zapalnym oraz ogranicza procesy neurodegeneracyjne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. W eksperymentalnych modelach zwierzęcych potwierdzono jej skuteczność w terapii chorób Parkinsona, Alzheimerera, Huntingtona, stwardnienia rozsianego oraz w przypadku bólów neuropatycznych, stanów zapalnych mózgu, udarów, encefalopatii niedotleniowo-niedokrwiennnej i w hipomielinizacji [13,

22, 48, 62, 80]. Wykazano, że minocyklina ogranicza zmiany patologiczne w substancji białej i hipokampie oraz poprawia mózgowy przepływ krwi [1, 35]. Przeciwwzpalne i neuroochronne działanie minocykliny zależy od zmniejszania ekspresji prozapalnych markerów, które zwiększają aktywność komórek mikrogleju, np. chemokiny CCL2, IL-1 β , IL-6, czynnika martwicy nowotworu (Tumor Necrosis Factor, TNF- α) oraz indukowanej syntazy tlenku azotu (Nitric Oxide Synthase, NOS-2, iNOS) w krążeniu systemowym [1, 22, 62, 63, 80]. Nadmierna reaktywność mikrogleju jest uważana za jedną z ważniejszych przyczyn bólu neuropatycznego [63]. Zwiększoną odpowiedź immunologiczną obserwowano także przy zwyrodnieniu siatkówki, w którym komórki mikrogleju uszkodzają fotoreceptory [80].

Właściwości antyoksydacyjne minocykliny zostały potwierdzone m.in. w modelu oceniającym długość życia gatunku muchówek (wywilżna karłowata), traktowanych czynnikiem utleniającym w postaci nadtlenu wodoru. Popularna „muszka owocowa” to często wykorzystywany w badaniach owad z rzędu muchówek, ze względu na krótki okres życia oraz łatwość hodowli. W grupie z minocykliną długość życia owadów była dłuższa, a przeprowadzone analizy potwierdziły, że przyczyną było zwiększenie ich odporności na stres oksydacyjny [48]. Minocyklina działa także antyapoptotycznie, poprzez hamowanie kaspaz. Kaspazy to enzymy z grupy proteaz cysteinowych, które po aktywacji przez sygnały apoptotyczne degradują białka komórkowe. Zmniejszenie aktywności kaspaz przez minocyklinę polega na zmniejszaniu przez nią uwalniania cytochromu C (Cytochrome Complex, Cyt C) z mitochondriów i zahamowaniu aktywności białek apoptotycznych oraz zwiększaniu ekspresji protein antyapoptotycznych, np. Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) [1, 80]. W większości badań eksperymentalnych, minocyklina była stosowana w dużych dawkach, większych od zwykle stosowanych u ludzi. To ogranicza praktyczne możliwości wykorzystania jej nieantybiotykowych właściwości w warunkach klinicznych. Nie ma w tym nic dziwnego, bo na ogół dawki stosowane u zwierząt są kilkakrotnie większe niż podawane u ludzi. Należy zatem ustalić i zweryfikować dawkowanie minocykliny i jej działanie na organizm ludzki.

Trzeba też pamiętać, że tetracykliny są hepatotoksyczne i należy to uwzględnić przy długotrwałym stosowaniu minocykliny. Z drugiej strony, antybiotyk ten stosuje się w praktyce przez wiele tygodni w leczeniu schorzeń dermatologicznych. Nowy system podawania leku w formie samosieciującego się hydrożelu, zawierającego polisacharydowe kompleksy chlorowodoru minocykliny z jonami metali, może umożliwić kontrolowane uwalnianie określonej dawki antybiotyku przez dłuższy czas. System ten, wstrzykiwany dooponowo, uwalnia minocyklinę w dawce mniejszej niż standar-

dowo stosowane u ludzi (3 mg/kg m.c.), nie wywołuje miejscowego uszkodzenia tkanki i pozwala na skuteczniejsze zmniejszanie zmian neurodegeneracyjnych, niż w przypadku ogólnego podania wielokrotnie większych dawek leku [93].

6. Demeklocyklina – działanie antagonistyczne do hormonu antydiuretycznego

Demeklocyklina, antybiotyk bakteriostatyczny wyizolowany z *Streptomyces aureofaciens*, należy do tetracyklin. Obecnie jest rzadko stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych, m.in. z powodu szybkiego narastania na nią oporności, ale jest stosowana w niektórych krajach w zespole niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Hypersecretion, SIADH), zwanego zespołem Schwartz-Barttera. Przyczyną SIADH jest nadmierne wydzielanie hormonu antydiuretycznego (Antidiuretic Hormone, ADH) przez tylny płat przysadki lub ekotopowo w przebiegu, np. nowotworów: płuc, trzustki, gruczołu krokowego, chłoniaka, grasiczaka czy rakowiaka. Nadmiar ADH zatrzymuje wodę w organizmie przy niezaburzonym wydalaniu sodu przez nerki, co prowadzi do hiponatremii, zmniejszenia osmolarności osocza i wystąpienie objawów neurologicznych, a niekiedy obrzęku mózgu i zgonu pacjenta.

Demeklocyklinę w SIADH po raz pierwszy zastosowano w 1975 r. [11], wykorzystując jej działanie niepożądane, niewystępujące po innych tetracyklinach, czyli moczówkę pochodzenia nerkowego będącą skutkiem zmniejszenia przez ten antybiotyk odpowiedzi komórek kanalików nerkowych na ADH [61]. Prawdopodobnie antybiotyk hamuje cyklazę adenylową i blokuje działanie ADH po połączeniu tego hormonu z receptorem wazopresyny typu 2 w nerkach.

Demeklocyklinę stosowano, gdy leczenie przyczynowe SIADH było nieskuteczne, a ograniczenie podaży płynów i uzupełnienie niedoboru sodu nie przynosiło poprawy [25]. Po podaniu antybiotyku, początkowo w dawce dobowej 900–1200 mg, odpowiedź na leczenie pojawia się po 2–5 dniach. Demeklocyklina jest skuteczna w ok. 60% przypadków [82]. Aktualnie demeklocyklina została zastąpiona w leczeniu hiponatremii przez selektywnych antagonistów receptora wazopresyny typu 2, np. tolvaptan [86].

7. Rifaksymina – działanie przeciwzapalne/eubiotyk

Rifamycyny to grupa antybiotyków stosowana przede wszystkim w leczeniu mykobakterioz, np. gruźlicy czy trądu. Należą do nich: rifampicyna, rifabutyna, rifapentyna i rifaksymina.

Rifaksymina, półsyntetyczna pochodna rifamycyny, jest antybiotykiem bakteriobójczym o szerokim spektrum działania, hamującym syntezę białek bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, tlenowych i beztlenowych. W przeciwieństwie do związku macierzystego – rifamycyny, dzięki obecności dodatkowego pierścienia pirydoimidazolowego, po podaniu doustnym tylko w minimalnym stopniu (mniej niż 1%) wchłania się z przewodu pokarmowego, co przekłada się na bardzo dobrą tolerancję antybiotykoterapii. Wskazaniemi do zastosowania rifaksyminy, oprócz infekcji jelit wywołanych przez wrażliwe bakterie (w tym biegunki podróżnych), zespołu przerostu bakteryjnego jelita cienkiego i encefalopatii wątrobowej, są choroba uchyłkowa jelit i postać biegunkowa zespołu jelita nadwrażliwego (Irritable Bowel Syndrome, IBS). Z drugiej strony trzeba pamiętać, że obecnie uważa się, że w leczeniu zakażeń jelit należy stosować leki wchłaniające się z przewodu pokarmowego, stąd dzisiaj w leczeniu biegunek podróżnych zaleca się fluorochinolony lub makrolidy, które dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego i zapewniają leczenie przeciwbakteryjne poza przewodem pokarmowym.

W badaniu TARGET 1 i TARGET 2 stwierdzono, że rifaksymina stosowana w dawce 550 mg co 8 godz. przez 2 tyg. u pacjentów z niezaparcioną postacią IBS zmniejsza dolegliwości, przy czym to działanie utrzymuje się przez min. 12 tyg. po antybiotykoterapii [69]. W związku z tym pojawiła się hipoteza, że rifaksymina zmniejsza odpowiedź prozapalną u pacjentów z IBS, a nie tylko działa przeciwbakteryjnie [70].

Uważa się, że rifaksymina działa bezpośrednio i pośrednio przeciwzapalnie. U pacjentów z IBS stwierdzono większe stężenia IL-6, IL-8, IL-1 β i TNF- α niż u osób zdrowych [41, 54]. Niedobór cytokin przeciwzapalnych i zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych w błonie śluzowej jelita mogą prowadzić do osłabienia bariery jelitowej, jej uszkodzenia i ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, co zostało dobrze udokumentowane u pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi jelit. Wiadomo również, że rifaksymina poprzez ograniczenie liczby bakterii jelitowych zmniejsza wytwarzanie amoniaku i innych związków chemicznych, które, jak wiadomo, w marskości wątroby przyczyniają się do rozwoju encefalopatii wątrobowej, przy czym podawana w dawce 400 mg co 8 godz. przez 4 tyg. zmniejsza stężenie IL-6 i TNF- α u pacjentów ze zdekompensowaną marskością tego narządu [42].

Przyjmuje się, że przeciwzapalne właściwości rifaksyminy, tj. zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych, może być następstwem agonistycznego działania rifaksyminy na receptor X pregnanu (Pregnane X Receptor, PXR) [10]. PXR to jądrowy receptor i jednocześnie czynnik transkrypcyjny regulujący transport i metabolizm leków [44] oraz odpowiedź zapalną i utrzymanie

homeostazy błony śluzowej jelit. Jego pobudzenie osłabia przekazywanie sygnału przez jądrowy czynnik κ B, a to zmniejsza ekspresję cytokin prozapalnych: IL-1 β i TNF- α [6].

W błonie śluzowej jelit pacjentów z IBS stężenie lizofosfatydylocholiny i ceramidów jest większe niż u osób zdrowych. Związki te mogą zmieniać wrażliwość na ból i zmniejszać szczelność bariery jelitowej [41]. Zakłada się, że rifaksymina zmniejsza liczebność bakterii i modyfikuje ich aktywność metaboliczną w przewodzie pokarmowym, czym tłumaczy się m.in. korzystne działanie rifaksyminy u pacjentów z encefalopatią wątrobową [2]. Rifaksymina uważana jest za eubiotyk, ponieważ zabija bakterie chorobotwórcze, ale także zwiększa liczbę bakterii korzystnych dla ludzkiego organizmu w świetle jelit, np. *Bifidobacterium* spp. i *Lactobacillus* spp., a tym samym przywraca eubiozę (przeciwieństwo dysbiozy). Rifaksymina zmniejsza także wirulencję patogenów, np. *Shigella sonnei* [38].

Choroba uchyłkowa jelita grubego jest jednym z najczęstszych schorzeń gastroenterologicznych. W patogenie choroby uchyłkowej i jej powikłań podkreśla się znaczenie m.in. zmian jakościowych i ilościowych mikroflory jelitowej (dysbiozy). U pacjentów z chorobą uchyłkową, w porównaniu do osób z uchyłkowatością, stwierdza się mniejszą liczbę bakterii korzystnych dla organizmu jak *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* spp. i *Akkermansia* spp. oraz zwiększenie liczby *Bacteroides* i *Prevotella* (rozpad śluzu i osłabienie bariery jelitowej). Zmniejszenie populacji *F. prausnitzii* koreluje z większym naciekiem makrofagów w okolicy uchyłka. Dysbioza aktywuje przewlekłe mikrozapalenie, co zwiększa przepuszczalność bariery jelitowej w obrębie uchyłka i prowadzi do zaburzeń funkcji neuromotorycznych jelit – przerostu mięśni gładkich i zwiększenia wrażliwości trzewnej.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Towarzystwa Chirurgów Polskich zalecają, aby w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej oraz w profilaktyce nawrotów ostrego zapalenia uchyłków jelita grubego stosować rifaksyminę w dawce 400 mg co 12 godzin przez 7 dni, cyklicznie co miesiąc do 12 miesięcy [67]. Po min. 3 cyklach leczenia u większości pacjentów uzyskuje się zmniejszenie bądź ustąpienie objawów niepowikłanej choroby uchyłkowej [87]. Rifaksymina nie tylko zmniejsza objawy, ale również zmniejsza ryzyko powikłań choroby uchyłkowej. Cykliczne leczenie rifaksyminą nie prowadzi do rozwoju oporności bakterii na ten antybiotyk [71].

8. Ceftriakson – działanie neuroprotektoryjne

Ceftriakson jest bakteriobójczym antybiotykiem beta-laktamowym należącym do III generacji cefalosporyn, podawanym pozajelitowo raz na dobę. Jest oporny

na klasyczne beta-laktamazy, ale jest rozkładany przez beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (Extended-Spectrum Beta-Lactamases, ESBL). Działa na wiele gatunków bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych oraz beztlenowych. Stosowany jest m.in. w leczeniu cięższych zakażeń układu moczowego, oddechowego, zakażeń wewnątrz jamy brzusznej, opon mózgowo-rdzeniowych, a także w posocznicy i w profilaktyce zakażeń okołoperacyjnych. W 2005 roku, Rothstein i wsp. zasugerowali, że niektóre antybiotyki beta-laktamowe mogą działać neuroprotekcynie. Dotyczyło to szczególnie ceftriaksonu ze względu na jego dobrą penetrację do OUN i osiąganie stężenia leczniczego w płynie mózgowo-rdzeniowym [77].

Jednym z ważniejszych neuroprzekazników OUN, związanym z procesami nauki i zapamiętywania oraz emocjami, jest glutaminian [81]. U zdrowych osób, glutaminian uwolniony do szczeliny synaptycznej jest szybko z niej reabsorbowany przez otaczające neurony i komórki glejowe, dzięki transporterom aminokwasów (Excitatory Amino Acid Transporters, EAAT), a w szczególności przez podtyp EAAT-2 (GLT-1), który w około 90% odpowiada za wychwyt glutaminianu. Gdy dochodzi do dysfunkcji tego transportera, glutaminian przebywa w przestrzeni synaptycznej w zwiększonej ilości i zbyt długo. Podejrzewa się, że może to przyczyniać się do wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych, takich jak m.in. choroba Parkinsona, Alzheimer czy Huntingtona [51, 53, 78]. Nadmiar glutaminianu działa także neurotoksycznie w przebiegu udaru niedokrwienego mózgu [45, 81]. Transportery glutaminianu, a także system xc- (antyporтер glutaminian/cysteina, Cystine/Glutamate Antiporter), odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy mózgu. Ceftriakson zwiększa ekspresję GLT-1, a przez to przyczynia się do utrzymania małego stężenia pozakomórkowego glutaminianu [33, 45, 49]. Dodatkowo, ceftriakson indukuje ekspresję systemu xc-, zwiększając stężenie zewnątrzkomórkowego glutationu, który w mózgu pełni rolę antyoksydacyjną. Ceftriakson zwiększa ponadto uwalnianie glutationu z astrocytów kory mózgowej i rdzenia kręgowego [49, 53]. Te działania ceftriaksonu wzmacniają jego ochronne działanie przed toksycznością glutaminianu [33, 51].

W 2015 roku wykazano, że podawanie ceftriaksonu oraz N-acetylocysteiny zmniejsza wielkość udaru niedokrwienego mózgu i deficyty neurologiczne u szczurów [45]. Wykazano także, że ceftriakson zmniejsza degenerację neuronów dopaminergicznych w doświadczalnym modelu choroby Parkinsona i poprawia zaburzoną motorykę u zwierząt. Zaobserwowano również zwiększoną ekspresję transportera GLT-1 [51]. Potencjalną użyteczność ceftriaksonu w leczeniu choroby Parkinsona potwierdzono w modelu *in vitro*. Jednym ze związków odgrywających rolę w inicjacji procesów

neurodegeneracyjnych w chorobie Parkinsona jest alfa-synukleina (Alpha-Synuclein) – małowczątkowe białko cytozolowe. Wykazano, że ceftriakson wiąże się z alfa-synukleiną i blokuje jej polimeryzację *in vitro*, działając tym samym neuroprotekcynie [78].

Opisane powyżej doniesienia i wyniki przeprowadzonych badań doświadczalnych wskazują, że ceftriakson może być przydatny w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, a także w profilaktyce urazów mózgu i zmniejszaniu skutków jego niedokrwienia. Ewentualna skuteczność terapii winna zostać potwierdzona w badaniach klinicznych, ale wiadomo, że może ona zależeć od wielkości niedokrwienia, wieku pacjenta, długości leczenia i dawki antybiotyku [33, 51].

9. Fusafungina – działanie przeciwzapalne i immunostymulujące

Fusafungina, antybiotyk wyizolowany z *Fusarium lateritum*, działa bakteriostatycznie na bakterie takie jak np. *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus*, w tym *S. aureus* metycylinooporny [24]. Dodatkowo fusafungina hamuje rozwój *Candida albicans* oraz adhezję *Hemophilus influenzae* do nabłonka dróg oddechowych. Fusafungina działa także przeciwzapalnie i immunostymulująco [89].

Do niedawna, antybiotyk ten stosowano dość często miejscowo w postaci aerozolu w terapii zakażeń bakteryjnych jamy ustnej, gardła i górnych dróg oddechowych u dorosłych i dzieci powyżej 30 miesiąca życia. W 2016 r. Europejska Agencja Leków zaleciła wycofanie preparatów zawierających ten antybiotyk z rynku z powodu jej małej skuteczności, a jednocześnie dużego ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, a także wywoływania oporności na antybiotyki.

10. Podsumowanie

W niniejszym artykule opisane zostały nieantybiotykowe działania mniej lub bardziej powszechnie stosowanych antybiotyków, które można wykorzystać w leczeniu chorób niezakaźnych. Wśród nich dominuje przede wszystkim działanie przeciwzapalne. Niektóre z tych działań wciąż znajdują się w fazie badań na zwierzętach, inne w fazie badań klinicznych, jeszcze inne są już z powodzeniem stosowane w farmakoterapii. Zapewne będą się także pojawiać nowe doniesienia o nieznanych dotąd właściwościach antybiotyków.

Wykorzystanie antybiotyków w chorobach niezakaźnych może okazać się ciekawą alternatywą lub uzupełnieniem dotychczas stosowanej farmakoterapii. Najważniejszym jednak jest, aby tego typu leczenie

opierało się na jednym, fundamentalnym założeniu – aby nieantybiotykowe zastosowanie antybiotyków nie prowadziło do wytworzenia lekooporności mikroorganizmów chorobotwórczych.

Piśmiennictwo

1. Abbaszadeh A., Darabi S., Hasanvand A., Amini-Khoei H., Abbasnezhad A., Choghakhori R., Aaliehpour A.: Minocycline through attenuation of oxidative stress and inflammatory response reduces the neuropathic pain in a rat model of chronic constriction injury. *Iran. J. Basic Med. Sci.* **21**, 138–144 (2018)
2. Bajaj J.S., Gillevet P.M. i wsp.: Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS ONE*, **8**, e60042 (2013)
3. Banh H.L.: Unconventional treatment options in severe asthma: an overview. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **14**, 387–399 (2011)
4. Beker B., Mujica V., Guelrud M.: Effect of erythromycin on the sphincter of Oddi in healthy volunteers. *Gastroenterology*, **100**, A309 (1991)
5. Broad J., Sanger G.J.: The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: comparison with erythromycin. *Brit. J. Pharmacol.* **168**, 1859–1867 (2013)
6. Calanni F., Renzulli C., Barbanti M., Viscomi G.C.: Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J. Antibiot.* **67**, 667–670 (2014)
7. Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L., Boelle P.Y., Becquemont L., Poupon R.: Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 1211–1215 (2006)
8. Carsenti-Dellamonica H., Galimand M., Vandebos F., Pradier C., Roger P.M., Dunais B., Sabah M., Mancini G., Dellamonica P.: *In vitro* selection of mutants of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolides and linezolid: relationship with susceptibility to penicillin G and macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* **56**, 633–642 (2005)
9. Catnach S.M., Fairclough P.D., Trembath R.C., O'Donnell L.J.D., McLean A.M., Law P.A., Wickham J.E.A.: Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal and gallstone subjects. *Gastroenterology*, **102**, 2071–2076 (1992)
10. Cheng J., Shah Y.M., Gonzalez F.J.: Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* **33**, 323–330 (2012)
11. Cherrill D.A., Stote R.M., Birge J.R., Singer I.: Demeclocycline treatment in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Ann. Int. Med.* **83**, 654–656 (1975)
12. Chini P., Toskes P.P., Waseem S., Hou W., McDonald R., Moshiree B.: Effect of azithromycin on small bowel motility in patients with gastrointestinal dysmotility. *Scand. J. Gastroenterol.* **47**, 422–427 (2012)
13. Choi Y., Suh Y.H. i wsp.: Minocycline attenuates neuronal cell death and improves cognitive impairment in Alzheimer's disease models. *Neuropsychopharmacology*, **32**, 2393–2404 (2007)
14. Coffin B., Valler P. i wsp.: Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest. Endosc.* **56**, 174–179 (2002)
15. Curry J.I., Lander T.D., Stringer M.D.: Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **15**, 595–603 (2001)
16. Dall'Antonia M., Wilks M., Coen P.G., Bragman S., Millar M.R.: Erythromycin for prokinetics: imprudent prescribing? *Crit. Care*, **10**, 112 (2006)
17. De Francesco E.M., Bonuccelli G., Maggiolini M., Sotgia F., Lisanti M.P.: Vitamin C and Doxycycline: A synthetic lethal combination therapy targeting metabolic flexibility in cancer stem cells (CSCs). *Oncotarget*, **40**, 67269–67286 (2017)
18. De Francesco E.M., Maggiolini M., Tanowitz H.B., Sotgia F., Lisanti M.P.: Targeting hypoxic cancer stem cells (CSCs) with Doxycycline: Implications for optimizing anti-angiogenic therapy. *Oncotarget*, **34**, 56126–56142 (2017)
19. Demoly P., Gueron B., Annunziata K., Adamek L., Walters R.D.: Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur. Respir. Rev.* **116**, 150–157 (2010)
20. Depoortere I., Peeters T.L., Matthijs G., Vantrappen G.: Macrolides antibiotics are motilin receptor agonists. *Hepatogastroenterology*, **35**, 198 (1988)
21. Doherty W.L., Winter B.: Prokinetic agents in critical care. *Crit. Care*, **7**, 206–208 (2003)
22. Fox C., Dingman A., Derugin N., Wendland M.F., Manabat C., Ji S., Ferriero D.M., Vexler Z.S.: Minocycline confers early but transient protection in the immature brain following focal cerebral ischemia-reperfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **25**, 1138–1149 (2005)
23. Frossard J.L., Spahr L., Queneau P.E., Giostra E., Burckhardt B., Ory G., De Saussure P., Armenian B., De Peyer R., Hadengue A.: Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double blind trial. *Gastroenterology*, **123**, 17–23 (2002)
24. German-Fattal M.: Fusafungine, an antimicrobial with anti-inflammatory properties in respiratory tract infections – review and recent advances in cellular and molecular activity. *Clin. Drug Investig.* **21**, 653–670 (2001)
25. Goh K.P.: Management of hyponatremia. *Am. Fam. Physician*, **69**, 2387–2394 (2004)
26. Golub L.M., Goodson J.M., Lee H.M., Vidal A.M., McNamara T.F., Ramamurthy N.S.: Tetracyclines Inhibit Tissue Collagenases: Effects of Ingested Low-Dose and Local Delivery Systems. *J. Periodontol.* **56**, 93–97 (1985)
27. Golub L.M., Lee H.M., Ryan M.E., Giannobile W.V., Payne J., Sorsa T.: Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv. Dent. Res.* **12**, 12–26 (1998)
28. Golub L.M., McNamara T.F., Ryan M.E., Kohut B., Blieden T., Payonk G., Sipsos T., Baron H.J.: Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* **28**, 146–156 (2001)
29. Gu Y., Lee H.M., Sorsa T., Simon S.R., Golub L.M.: Doxycycline inhibits mononuclear cell-mediated connective tissue breakdown. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **58**, 218–225 (2010)
30. Hahn D.L., Grasmick M., Hetzel S., Yale S.: Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *J. Am. Board Fam. Med.* **25**, 442–459 (2012)
31. Hahn D.L., Plane M.B., Mahdi O.S., Byrne G.I.: Secondary Outcomes of a Pilot Randomized Trial of Azithromycin Treatment for Asthma. *PLoS Clin. Trials*, **2**, e11, (2006)
32. Hatipoglu U., Rubinstein I.: Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. *Clin. Mol. Allergy*, **2**, 4 (2004)
33. Hu Y.Y., Xu J., Zhang M., Wang D., Li L., Li W.B.: Ceftriaxone modulates uptake activity of glial glutamate transporter-1 against global brain ischemia in rats. *J. Neurochem.* **132**, 194–205 (2015)
34. Itoh Z., Nakaya M., Suzuki T., Arai H., Wakabayashi K.: Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am. J. Physiol.* **247**, G688–694 (1984)
35. Jalal F.Y., Yang Y., Thompson J.F., Roitbak T., Rosenberg G.A.: Hypoxia-induced neuroinflammatory white-matter injury redu-

- ced by minocycline in SHR/SP. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **35**, 1145–1153 (2015)
36. Janssens J., Vantrappen G., Annese V., Peeters T.L., Tijssens G., Rekoumis G.: Effect of erythromycin on LES function and oesophageal body contractility. *Gastroenterology*, **98**, A64 (1990)
 37. Jesionowska A., Cecerska-Heryć E., Marczuk N., Safronow K., Dołęgowska B.: Kwas lizofosfatydowy w nowotworach złośliwych. *Postępy Biochemii*, **4**, 381–387 (2015)
 38. Jiang Z.D., Ke S., DuPont H.L.: Rifaximin-induced alteration of virulence of diarrhea-producing *Escherichia coli* and *Shigella sonnei*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **35**, 278–281 (2010)
 39. John R., Brazier J.S.: Antimicrobial susceptibility of polymerase chain reaction ribotypes of *Clostridium difficile* commonly isolated from symptomatic hospital patients in the UK. *J. Hosp. Infect.* **61**, 11–14 (2005)
 40. Johnston S.L., Chauhan A. i wsp.: Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma: The AZALEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* **176**, 1630–1637 (2016)
 41. Kajander K., Myllyluoma E., Kyrönpalo S., Rasmussen M., Sippinen P., Mattila I., Seppänen-Laakso T., Vapaatalo H., Oresic M., Korpela R.: Elevated pro-inflammatory and lipotoxic mucosal lipids characterise irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **15**, 6068–6074 (2009)
 42. Kalambokis G.N., Mouzaki A., Rodi M., Pappas K., Fotopoulos A., Xourgia X., Tsianos E.V.: Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 815–818 (2012)
 43. Kew K.M., Undela K., Kotorts I., Ferrara G.: Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **9**, CD002997 (2015)
 44. Kliewer S.A., Goodwin B., Willson T.M.: The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr. Rev.* **23**, 687–702 (2002)
 45. Krzyżanowska W., Pomierzy B., Budziszewska B., Filip M., Pera J.: N-Acetylcysteine and Ceftriaxone as Preconditioning Strategies in Focal Brain Ischemia: Influence on Glutamate Transporters Expression. *Neurotox. Res.* **29**, 539–550 (2016)
 46. Książczyńska D.: Zaburzenia czynnościowe żołądka i dwunastnicy (w) Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, red. L. Paradowski, Cornetis, Wrocław, 2012, s. 89–104
 47. Książczyńska D.: Wpływ innych chorób na czynność przewodu pokarmowego – gastropareza (w) Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, red. L. Paradowski, Cornetis, Wrocław, 2012, s. 213–227
 48. Lee G.J., Lim J.J., Hyun S.: Minocycline treatment increases resistance to oxidative stress and extends lifespan in *Drosophila* via FOXO. *Oncotarget*, **50**, 87878–87890 (2017)
 49. Lee S.G., Su Z.Z., Emdad L., Gupta P., Sarkar D., Borjabad A., Volsky D.J., Fisher P.B.: Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *J. Biol. Chem.* **283**, 13116–13123 (2008)
 50. Lehtola J., Jauhonen P., Kesaniemi A., Wikberg R., Gordin A.: Effect of erythromycin on the oro-caecal transit time in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **39**, 555–558, (1990)
 51. Leung T.C.H., Lui C.N.P., Chen L.W., Yung W.H., Chan Y.S., Yung K.K.L.: Ceftriaxone ameliorates motor deficits and protects dopaminergic neurons in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *ACS Chem. Neurosci.* **3**, 22–30 (2012)
 52. Leung W.K., Chan F.K.L., Fung S.S.L., Wong M.Y., Sung J.J.Y.: Effect of oral erythromycin on gastric and small bowel transit time of capsule endoscopy. *World J. Gastroenterol.* **11**, 4865–4868 (2005)
 53. Lewerenz J., Albrecht P., Tien M.L., Henke N., Karumbayaram S., Kornblum H.I., Wiedau-Pazos M., Schubert D., Maher P., Methner A.: Induction of Nrf2 and xCT are involved in the action of the neuroprotective antibiotic ceftriaxone in vitro. *J. Neurochem.* **111**, 332–243 (2009)
 54. Liebrechts T., Holtman G. i wsp.: Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, **132**, 913–920 (2007)
 55. Lund V.J., Grouin J.M., Eccles R., Bouter C., Chabolle F.: Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis. *Rhinology*, **42**, 207–212 (2004)
 56. Marek T., Baniukiewicz A., Wallner G., Rydzewska G., Dąbrowski A.: Wytoczne postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżylakowego. *Prz. Gastroenterol.* **3**, 1–22 (2008)
 57. Matsumoto T., Uchiumi T., Monji K., Yagi M., Setoyama D., Amamoto R., Matsushima Y., Shiota M., Eto M., Kang D.: Doxycycline induces apoptosis via ER stress selectively to cells with a cancer stem cell-like properties: importance of stem cell plasticity. *Oncogenesis*, **11**, 397 (2017)
 58. McGuire J.M., Bunch R.L., Anderson R.C., Boaz H.E., Flynn E.H., Powell H.M., Smith J.W.: „Ilotycin”, a new antibiotic. *Antibiot. Chemother.* **2**, 281 (1952)
 59. Menzel M., Akbarshahi H., Tufvesson E., Persson C., Bjermer L., Uller L.: Azithromycin augments rhinovirus-induced IFN β via cytosolic MDA5 in experimental models of asthma exacerbation. *Oncotarget*, **19**, 31601–31611 (2017)
 60. Mertens V., Blondeau K., Pauwels A., Farre R., Vanaudenaerde B., Vos R., Verleden G., Van Raemdonck D.E., Dupont L.J., Sifrim D.: Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Dig. Dis. Sci.* **54**, 972–979 (2009)
 61. Miell J., Dhanjal P., Jamookeeah C.: Evidence for the use of demeclocycline in the treatment of hyponatraemia secondary to SIADH: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* **69**, 1396–1417 (2015)
 62. Min Y., Li F. i wsp.: Minocycline-Suppression of Early Peripheral Inflammation Reduces Hypoxia-Induced Neonatal Brain Injury. *Front. Neurosci.* **11**, 511 (2017)
 63. Moini-Zanjani T., Ostad S.N., Labibi F., Ameli H., Mosaffa N., Sabetkasaei M.: Minocycline Effects on IL-6 Concentration in Macrophage and Microglial Cells in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Iran. Biomed. J.* **20**, 273–279 (2016)
 64. Mullany P., Wilks M., Tabaqchali S.: Transfer of macrolide-lincosamide – streptogramin B (MLS) resistance in *Clostridium difficile* is linked to a gene homologous with toxin A and is mediated by a conjugative transposon Tn5398. *J. Antimicrob. Chemother.* **35**, 305–315 (1995)
 65. Peeters T., Matthijs G., Depoortere I., Cachet T., Hoogmartens J., Vantrappen G.: Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am. J. Physiol.* **257**, G470–G474 (1989)
 66. Peiris-Pagès M., Sotgia F., Lisanti M.P.: Doxycycline and therapeutic targeting of the DNA damage response in cancer cells: old drug, new purpose. *Oncoscience*, **8**, 696–699 (2015)
 67. Pietrzak A., Bartnik W., Szczepkowski M., Krokowicz P., Dzik A., Reguła J., Wallner G.: Polish interdisciplinary consensus on diagnostics and treatment of colonic diverticulosis. *Pol. Przegl. Chir.* **87**, 203–220 (2015)
 68. Pilot M.A., Ritchie H.D., Thompson H., Zara G.P.: Alterations in gastrointestinal motility associated with erythromycin. *Br. J. Pharmacol.* **81**: 168P (1984)
 69. Pimentel M., Forbes W.P. i wsp.: Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N. Engl. J. Med.* **364**, 22–32 (2011)
 70. Pimentel M.: Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **43** Suppl. 1, 37–49 (2016)

71. Pimentel M., Cash B.D., Limbo A., Wolf R.A., Israel R.J., Schoenfeld P.: Repeat rifaximin for irritable bowel syndrome: no clinical significant changes in stool microbial antibiotic sensitivity. *Dig. Dis. Sci.* **62**, 2455–2463 (2017)
72. Qin Y., Zhou H.G. i wsp.: Doxycycline reverses epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses the proliferation and metastasis of lung cancer cells. *Oncotarget*, **38**, 40667–40679 (2015)
73. Reiter J., Demirel N., Mendy A., Gasana J., Vieira E.R., Colin A.A., Quizon A., Forno E.: Macrolides for the long-term management of asthma – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Allergy*, **68**, 1040–1049 (2013)
74. Richards R.D., Davenport K.G., Hurm K.D., Wimbish W.R., McCallum R.W.: Acute and chronic treatment of gastroparesis with erythromycin. *Gastroenterology*, **98**, A385 (1990)
75. Rifkin B.R., Vernillo A.T., Golub L.M.: Blocking Periodontal Disease Progression by Inhibiting Tissue-Destructive Enzymes: A Potential Therapeutic Role for Tetracyclines and Their Chemically-Modified Analogs. *Journal of Periodontology*, **64**, 819–827 (1993)
76. Rohof W.O., Bennink R.J., Ruigh A.A., Hirsch D.P., Zwinderman A.H., Boeckxstaens G.E.: Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut*, **61**, 1670–1677 (2012)
77. Rothstein J.D., Fisher P.B. i wsp.: Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, **7021**, 73–77 (2005)
78. Ruzza P., Sechi G. i wsp.: Ceftriaxone blocks the polymerization of α -synuclein and exerts neuroprotective effects in vitro. *ACS Chem. Neurosci.* **5**, 30–38 (2014)
79. Sarna S.K., Lee M.B. i wsp.: Effects of erythromycin on human gastrointestinal motor activity in the fed and fasted states. *Gastroenterology*, **96**, A440 (1989)
80. Scholz R., Sobotka M., Caramoy A., Stempf A., Moehle C., Langmann T.: Minocycline counter-regulates pro-inflammatory microglia responses in the retina and protects from degeneration. *J. Neuroinflammation*, **12**: 209 (2015)
81. Secko D.: Antibiotics that protect the brain. *CMAJ* **172**, 467–468 (2005)
82. Sherlock M., Thompson C.J.: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur. J. Endocrinol.* **162** Suppl. 1, S13–88 (2010)
83. Shlopov B.V., Stuart J.M., Gumanovskaya M.L., Hasty K.A.: Regulation of cartilage collagenase by doxycycline. *J. Rheumatol.* **28**, 835–842 (2001)
84. Smith G.N. Jr., Yu L.P. Jr., Brandt K.D., Capello W.N.: Oral administration of doxycycline reduces collagenase and gelatinase activities in extracts of human osteoarthritic cartilage. *J. Rheumatol.* **25**, 532–535 (1998)
85. Sorsa T., Tervahartiala T., Leppilähti J., Hernandez M., Gamonal J., Tuomainen A.M., Lauhio A., Pussinen P.J., Mäntylä P.: Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol. Res.* **63**, 108–113 (2011)
86. Spasovski G., Nagler E. i wsp.: Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Eur. J. Endocrinol.* **170**, G1–47 (2014)
87. Stallinger S., Eller N., Högenauer C.: Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wiener Klin. Wochenschr.* **126**, 9–14 (2014)
88. Sturm A., Holtmann G., Goebell H., Gerken G.: Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion*, **60**, 422–427 (1999)
89. Sy-Cordero A.A., Pearce C.J., Oberlies N.H.: Revisiting the enniatins: a revive of their isolation, biosynthesis, structure determination, and biological activities. *J. Antibiot.* **65**, 541–549 (2012)
90. Talley N.J., Verlinden M., Geenen D.J., Hogan R.B., Riff D., McCallum R.W., Mack R.J.: Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut*, **49**, 395–401 (2001)
91. Tang X., Wang X., Zhao Y.Y., Curtis J.M., Brindley D.N.: Doxycycline attenuates breast cancer related inflammation by decreasing plasma lysophosphatidate concentrations and inhibiting NF- κ B activation. *Mol. Cancer*, **16**, 36 (2017)
92. Vezina C., Kudelski A., Sehgal S.N.: Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J. Antibiot.* **28**, 721–726 (1975)
93. Wang Z., Nong J., Shultz R.B., Zhang Z., Kim T., Tom V.J., Ponnappan R.K., Zhong Y.: Local delivery of minocycline from metal ion-assisted self-assembled complexes promotes neuroprotection and functional recovery after spinal cord injury. *Biomaterials*, **112**, 62–71 (2017)
94. Warny M., Pepin J., Fang A., Killgore G., Thompson A., Brazier J., Frost E., McDonald L.C.: Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*, **366**, 1079–1084 (2005)
95. Webley W.C., Hahn D.L.: Infection-mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on *Chlamydia pneumoniae* and macrolides. *Respiratory Res.* **18**, 98 (2017)
96. Xu X., Gaggar A. i wsp.: Doxycycline improves clinical outcomes during cystic fibrosis exacerbations. *Eur. Respir. J.* **49**, pii: 1601102 (2017)
97. Zatmann T.F., Hall J.E., Harmer M.: Gastric residual volume in children: a study comparing efficiency of erythromycin and metoclopramide as prokinetic agents. *Br. J. Anaesth.* **86**, 869–871 (2001)
98. Zhang L., Xu L., Zhang F., Vlashi E.: Doxycycline inhibits the cancer stem cell phenotype and epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer. *Cell Cycle*, **16**, 737–745 (2017)
99. Zhong W., Yang C. i wsp.: Doxycycline inhibits breast cancer EMT and metastasis through PAR-1/NF- κ B/miR-17/E-cadherin pathway. *Oncotarget*, **62**, 104855–104866 (2017)