

Azitromicin u liječenju urogenitalnih i spolno prenosivih infekcija žene

Azithromycin in Treatment of Urogenital and Sexually Transmitted Infections in Women

Zlatko Topalović

Specijalistička ginekološka ordinacija

10000 Zagreb, Mirogojska 11

Sažetak Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) antibiotik je proizveden u PLIVINU Istraživačkom institutu. Zahvaljujući svojim iznimnim svojstvima, postao je danas najprodavaniji antibiotik u svijetu i svakako najpropisivaniji antibiotik za liječenje najčešćih bakterijskih spolno prenosivih i urogenitalnih infekcija, jednokratno u dozi od 1 g po. Lijek je izbora za liječenje akutne infekcije *Chlamydijom trachomatis*, *Ureaplasmom urealyticum* i *Mycoplasmom genitalium*. Kliničkom primjenom azitromicina postignut je u svjetskim razmjerima bitan napredak u liječenju SPI. Danas je međutim jasno da u SPI postoje indikacije u kojima je jednokratna primjena 1 g azitromicina nedostatna te se doze i duljina primjene moraju mijenjati. Tako se u liječenju perzistentne klamidijske infekcije primjenjuje u dozi 1x1 g na tjedan tijekom 3 tjedna. I u liječenju zdjelčne upalne bolesti preporučuje se terapija tijekom 3 tjedna, najčešće 1x1 g na tjedan tijekom 3 tjedna ili 1x500 mg u iv. infuziji tijekom 1-2 dana, a zatim 250 mg po. do ukupno 7 dana liječenja. U produljenoj primjeni 1x1 g na tjedan tijekom 3 tjedna primjenjuje se i kod postvenerečnoga reaktivnog artritisa i Reiterova sindroma.

Ključne riječi: azitromicin, farmakokinetika, spolno prenosive infekcije, urogenitalne infekcije, klamidija trahomatis, mikoplazma, ureaplazma, gonoreja, sifilis

Summary Azithromycin (Sumamed, PLIVA) is an antibiotic discovered in PLIVA's Research Institute. Thanks to its exceptional properties, it has become the best-selling antibiotic worldwide and the most prescribed antibiotic for the treatment of the most common bacterial sexually transmitted and urogenital infections. Administered in a single 1 g oral dose, azithromycin is a drug of choice for acute infections due to *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium*. At the global level, considerable progress has been made in the treatment of sexually transmitted infections thanks to the clinical use of azithromycin. However, it is clear today that there are some indications where a single 1 g dose is insufficient and that azithromycin strengths and the duration of treatment should be changed. Therefore, azithromycin is administered in a dose of 1 g/week over three weeks in persistent chlamydial infection. A three-week therapy is also recommended in pelvic inflammatory disease, most often 1 g/week over three weeks or 500 mg/day IV over 1 – 2 days, followed by oral 250 mg doses up to 7 days. The long-term administration of 1 g/week over three weeks is also indicated in postvenereal reactive arthritis and Reiter's syndrome.

Key words: azithromycin, pharmacokinetics, sexually transmitted infections, urogenital infections, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, gonorrhoea, syphilis

Sumamed® je jedan od najvećih hrvatskih brendova, vrhunac dugotrajnog rada skupine vrhunskih PLIVINIH istraživača. Po svojim osobinama Sumamed® je sasvim izuzetan antibiotik. Uz vrlo jednostavno doziranje učinkovit je u liječenju najčešćih infekcija i vrlo je siguran za uporabu. Zbog izuzetnih osobina nadjenuto mu je izuzetno ime – Sumamed® (“*summa summarum medicinae*” – zbroj svih znanja iz medicine). Danas je azitromicin jedan od najprodavanijih antibiotika u svijetu (1).

Azitromicin ima iznimno značenje u liječenju spolno prenosivih i urogenitalnih infekcija. Po raznim statistikama najčešći razlog posjeta žena ginekologu neka je od spolno prenosivih infekcija. Danas bi bilo teško zamisliti rad u ginekološkoj ambulanti bez mogućnosti propisivanja Sumameda®. Osim odličnog djelovanja na neke od najčešćih uzročnika spolno prenosivih bolesti, posebnost je Sumameda® i u njegovu izuzetno jednostavnom doziranju. Sumamed® je jedini antibiotik koji se u liječenju klamidijskih infekcija uzima jednokratno (samo jedna doza od 1 g).

Kratka povijest PLIVINA Istraživačkog instituta i sinteze azitromicina

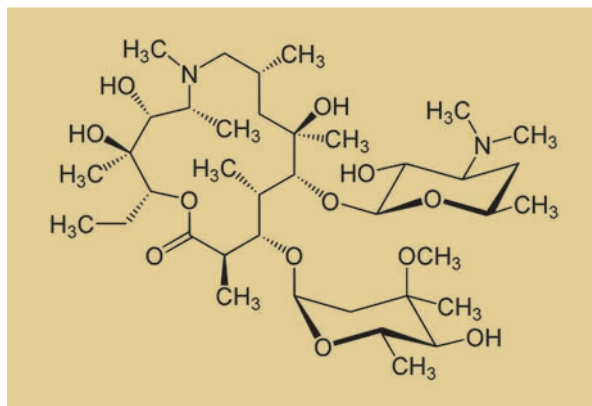
Godine 2011. PLIVA je obilježila 90 godina uspješnog poslovanja. Od svog osnivanja do danas PLIVA se profilirala u najuspješniju farmaceutsku kompaniju u Hrvatskoj, ali i puno šire i danas je članicom Teve, najveće svjetske kompanije za proizvodnju generičkih lijekova. Sve je počelo 1921. godine kada su zagrebački "Isis" i budimpeštanski "Chinion" osnovali u Karlovcu tvrtku "Kaštel" d.d., prethodnika današnje PLIVE (2). Prvi organizirani istraživački projekti zabilježeni su 1936. godine kao rezultat suradnje s profesorom Vladimirom Prelogom, rukovoditeljem zagrebačkog Zavoda za organsku kemiju, kasnije dobitnikom Nobelove nagrade za kemiju (3). Zahvaljujući suradnji s dr. Vladimirom Prelogom, kompanija "Kaštel" 1936. godine počinje proizvodnju sulfonamida, bakteriostatika pod imenom Streptazol, koji patentno zaštićuje i tako postaje jedan od prvih proizvođača sulfonamida u svijetu (2, 4).

Stoga se 1936. godina obilježava kao godina početka organiziranoga znanstvenoistraživačkog rada te je 2011. godine obilježeno 75 godina istraživačkog rada u PLIVI i 90 godina od njezina osnutka.

Godine 1945. "Kaštel" d.d. postaje dijelom zagrebačke "PLIVE" - državnog zavoda za proizvodnju lijekova i vakcina (2). Poslijeratna PLIVA zadržava istraživačko-razvojnu orijentaciju i 1952. godine osniva vlastiti Istraživački institut gdje su se razvijali vlastiti laboratorijski i tehnološki postupci za mnoge farmaceutske proizvode. Ubrzo počinje proizvodnja sulfonamida druge i treće generacije, zatim vitamina C, pa vitamina B6, a vrlo brzo i oksitetraciklina (4).

Tim PLIVINIH znanstvenika na čelu s tadašnjom voditeljicom Istraživačkog instituta dr. sc. Zrinkom Tamburašev započeo je 1974. godine rad na istraživanju novih makrolida izvedenih iz molekule eritromicina. Najbliži suradnici dr. Tamburašev bili su mr. sc. Gorjana Lazarevski, mr. sc. Gabrijela Kobrehel te budući voditelj PLIVINA Istraživačkog instituta dr. sc. Slobodan Đokić (5). Ovaj tim PLIVINIH istraživača sintetizirao je 12 kemijskih supstancija izvedenih iz molekule eritromicina od kojih je samo jedna, koja se vodila pod šifrom DCH3 pokazivala antibakterijsko djelovanje. Taj spoj DCH3, kasnije nazvan azitromicin, razvijen je inkorporacijom metiliranog dušika (N-CH3) u 14-eročlani laktoski prsten molekule eritromicina pa je tako formiran 15-eročlani prsten (slika 1) (5).

Godine 1980. azitromicin je patentiran i zaštićen. Nakon pretkliničkih slijedila su i klinička ispitivanja, najviše u Klinikama za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", pod vodstvom prof. dr. sc. Slavka Schönwalda i drugih znanstvenika ove klinike. Godine 1986. PLIVA je sklopila licencijски ugovor s američkom farmaceutskom tvrtkom Pfizer kojim je Pfizer dobio ekskluzivna prava na prodaju lijeka u Zapadnoj Europi, Japanu i SAD-u. Zahvaljujući iznimno dobrim pokazateljima u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, azitromicin je 1988. registrirala Komisija za lijekove



Slika 1. Struktura azitromicina

tadašnje Jugoslavije i počela je njegova proizvodnja i distribucija pod nazivom Sumamed® (6).

Farmakokinetika azitromicina

Farmakokinetika azitromicina razlikuje se od farmakokinetike svih ostalih antibiotika. Azitromicin postiže niske koncentracije u serumu i visoke i održane koncentracije u tkivima. Do pojave azitromicina vrijednost antimikrobnog lijeka procjenjivala se prema omjeru koncentracije antimikrobnog lijeka u plazmi i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za određenog uzročnika (7). Stoga su u prvim kliničkim ispitivanjima azitromicina niske serumske koncentracije bile uzrokom sumnja o njegovoj terapijskoj vrijednosti. Neočekivano dobar klinički učinak lijeka s obzirom na njegove koncentracije u serumu upozorio je na potrebu da se vrijednost antimikrobnog lijeka treba procjenjivati i prema drugim kinetskim parametrima kao što su koncentracija u tkivima, intracelularna koncentracija, zadržavanje u pojedinim tkivima i prostorima te supcelularnim strukturama.

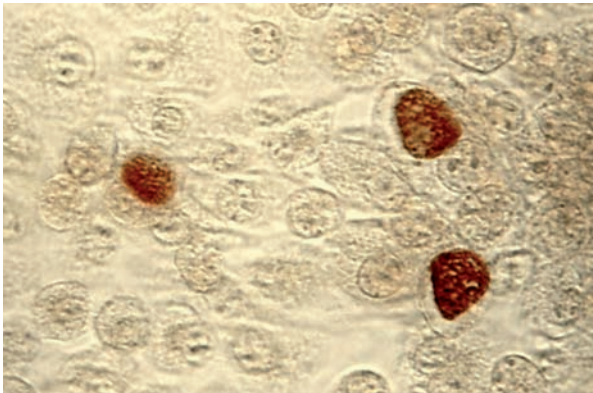
Zbog posebnih farmakokinetičkih osobina, azitromicin se primjenjuje u jednokratnoj dozi ili tijekom 3 dana uz pouzdan terapijski učinak koji traje i do 10 dana. Azitromicin se dobro raspoređuje u tkivima i intracelularno te se stoga pokazao kao najbolji antibiotik za liječenje intracelularnih infekcija kao što je infekcija *Chlamydijom trachomatis*.

Primjena azitromicina u ginekologiji i opstetriciji

Urogenitalne i spolno prenosive infekcije najčešći su razlog posjeta ginekologu i kod nas i u svijetu. Infekcija *Chlamydijom trachomatis* najčešći je uzrok tubarne neplodnosti i izvanmaternične trudnoće te kasnih pobačaja i prijevremenih porođaja, a time i povećanja ukupnoga perinatalnog mortaliteta. Prema mnogim istraživanjima najčešća bakterijska spolno prenosiva infekcija u svijetu je upravo infekcija koju uzrokuje *Chlamydia trachomatis*.

Infekcija *Chlamydijom trachomatis*

Chlamydia trachomatis (slika 2) sićušna je gram-negativna, obligatno intracelularna bakterija koja najčešće inficira skvamokolumnarni epitel cerviksa (9). Jedna je od četiri specijesa u rodu *Chlamydia* (*C. pecorum*, *C. psittaci*, *C. pneumophila*, *C. trachomatis*). Može se razvrstati u 15 serovara prema tipizaciji s pomoću monoklonskih protutijela. Serovari A, B, Ba i C povezani su s trahomom, serovari D-K povezani su s urogenitalnim infekcijama, a serovari L1-L3 s veneričnim limfogranulomom (10).



Slika 2. *Chlamydia trachomatis*. Inkluzijska tjelešca u McCoyjevoj staničnoj kulturi (8)

Epidemiologija

Chlamydia trachomatis najčešći je uzročnik bakterijskih spolno prenosivih infekcija u SAD-u s prevalencijom 6,8% među spolno aktivnim adolescenticama u dobi od 14 do 19 godina. Prijavljivanje infekcije *Chlamydijom trachomatis* obvezno je u SAD-u od 1984. godine, kada su prijavljena ukupno 7.594 slučaja. Već sljedeće, 1985. godine prijavljeno je 25.845 slučajeva, 1990. godine broj prijavljenih povećao se na 323.663, deset godina kasnije – 2000. godine broj prijavljenih slučajeva je 709.452, a god. 2010.

registrirana su 1,307.893 novooboljela muškarca i žena (slika 3) (11).

Prevalencija prema dobi i spolu pokazuje da je najveća prevalencija kod spolno aktivnih adolescentica između 15-19 godina, a potom kod mladih žena između 20-24 godine, što upućuje na potrebu da mladim ženama između 15-24 godine svakako radimo, uz pregled i papa-test i probir na *Chlamydiju trachomatis* (slike 4. i 5).

Klinička slika

Infekcija *Chlamydijom trachomatis* asimptomatska je u 80% slučajeva te se naziva "tihom" infekcijom (12).

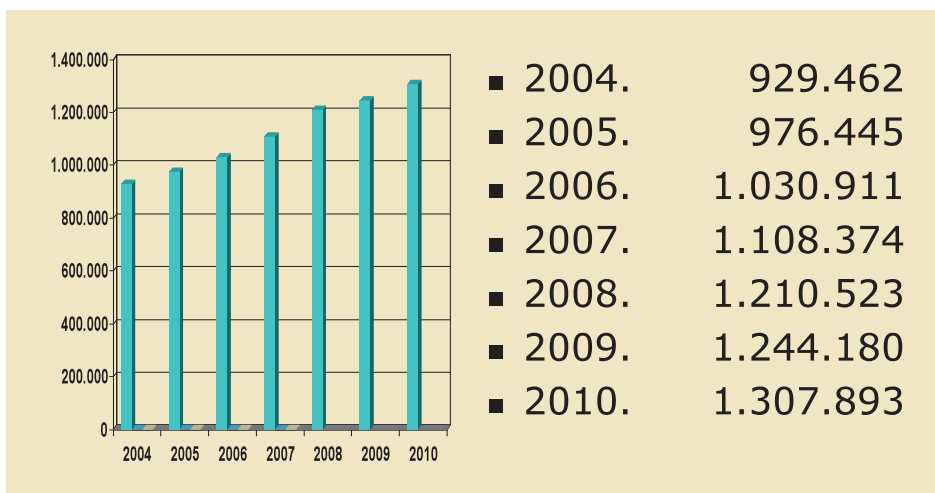
U oko 20% slučajeva javlja se mukopurulentni iscjedak iz cerviksa (slika 6).

Od ostalih simptoma javljaju se: pečenje pri mokrenju, dispareunija, intermenstruacijsko krvarenje, kao znak endometritisa te bol u donjem dijelu trbuha koja upućuje na zdjeličnu upalnu bolest (ZUB, PID) (tablica 1).

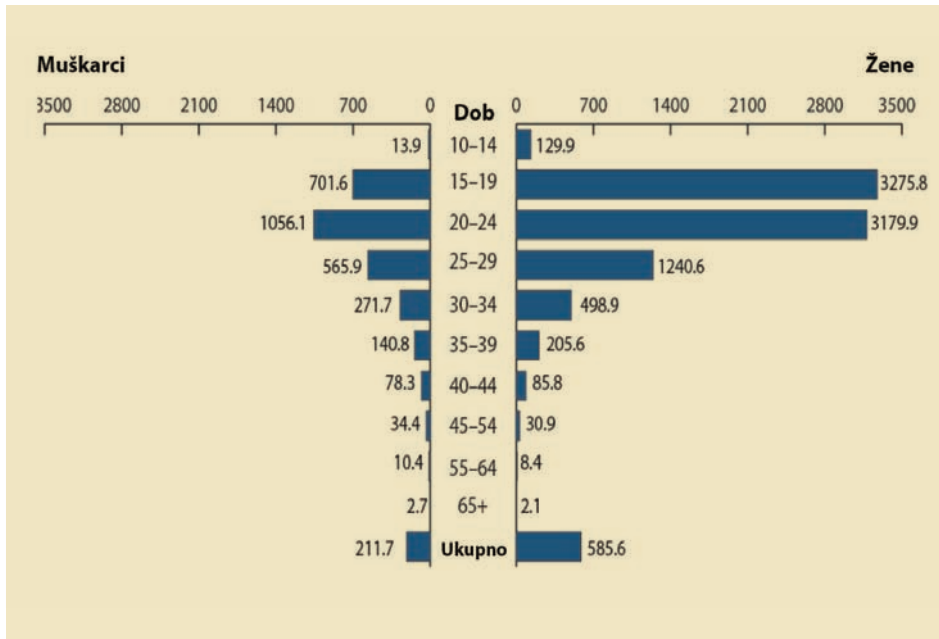
Tablica 1. Simptomi infekcije *Chlamydijom trachomatis*

- Najčešće u početnoj fazi infekcije izostaju – "tiha" infekcija
- Vaginalni iscjedak – mukopurulentni cervicitis
- Pečenje pri mokrenju
- Bol tijekom odnosa
- Intermenstruacijsko krvarenje
- Bol u donjem dijelu trbuha

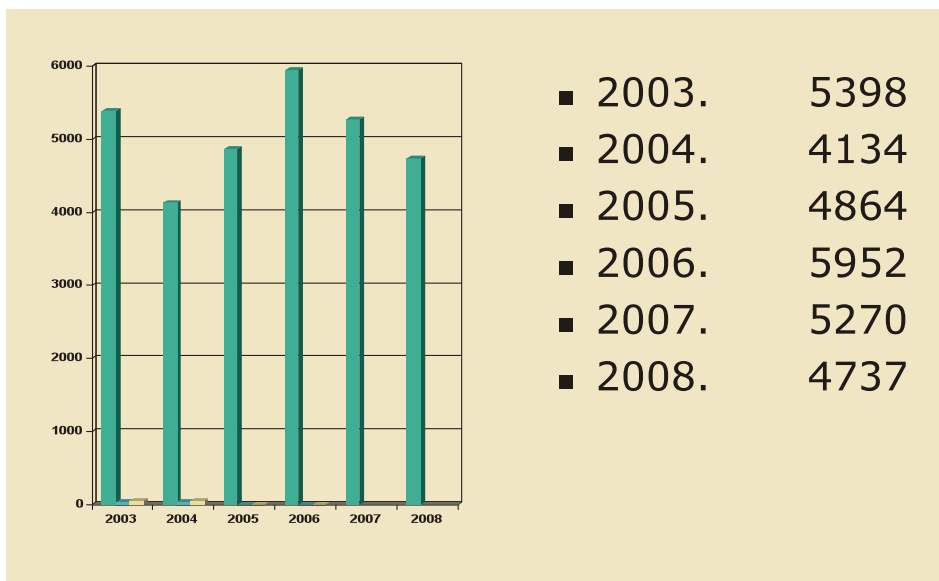
Upravo stoga što je infekcija *Chlamydijom trachomatis*, bar u početnom stadiju, najčešće asimptomatska i što je učestalost najveća kod mladih žena u dobi od 15 do 24 godine treba kod mladih žena činiti probir tijekom redovitoga godišnjeg pregleda ili ih pozivati na sistematske preglede. Dobar primjer takvih aktivnosti je rad sa studenticama u Domu zdravlja studenata u Zagrebu u razdoblju od 1997.



Slika 3. Broj prijavljenih infekcija *Chlamydijom trachomatis* u sedmogodišnjem razdoblju 2004-2010. u SAD-u (11)



Slika 4. Prevalencija infekcije *Chlamydia trachomatis* u SAD-u prema dobi i spolu; stopa na 100.000 stanovnika (11)



Slika 5. Registrirani posjeti zbog infekcije *Chlamydia trachomatis* kod žena u PZZ u šestogodišnjem razdoblju 2003-2008. (HZJZ, Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis)

do 2001. na poticaj tadašnje ravnateljice prim. mr. sc. Marije Đepine (tablica 2) (13).

Tablica 2. Ispitivanje učestalosti CT-a kod studentica prve godine Zagrebačkog sveučilišta u Domu zdravlja studenata Zagreb 1997.-2001. (13)

Godina	Broj ispitanica	CT poz.
1997/98.	730	14,2%
1998/99.	247	20,9%
1999/00.	227	10,1%
2000/01.	785	13,9%

Komplikacije infekcije *Chlamydia trachomatis*

Nakon prijenosa infekcije *Chlamydia trachomatis* invadira skvamokolumnarni epitel cerviksa uzrokujući mukopurulentni cervicitis te se infekcija u jednom broju slučajeva očituje pojavom pojačanoga vaginalnog iscjetka. Ako se infekcija ne prepozna i ne liječi, dolazi do ascendiranja prema endometriju s posljedičnim endometritisom i pojavom iregularnih krvarenja tipa menometroragija ili intermenstrucijskih krvarenja te suprapubične boli. Neliječena infekcija širi se dalje na jajovode i jajnike uzrokujući salpin-



Slika 6. Mukopurulentni cervicitis uzrokovan *Chlamydijom trachomatis*

gitis i ooforitis, odnosno zdjeličnu upalnu bolest. Jedan od karakterističnih simptoma je pojava boli u donjem dijelu trbuha. Kao posljedica salpingitisa dolazi do djelomične ili potpune okluzije jajovoda što može dovesti do češće pojave izvanmaterničnih-tubarnih trudnoća i tubarne neplodnosti. Žene inficirane *Chlamydijom trachomatis*, ako se ne liječe, obole od PID-a u 30-40% slučajeva, 20% ih postane neplodno, a kod 18% javlja se kronična zdjelična bol (14). Infekcija *Chlamydijom trachomatis* može, uz istodobnu infekciju humanim papilomavirusom, biti dodatni rizični čimbenik za razvoj karcinoma vrata maternice (15). Žena inficirana *Chlamydijom trachomatis* u većem je riziku i od HIV-infekcije u slučaju izloženosti (tablica 3) (16). U oko 5% žena sa zdjeličnom upalnom bolesti i peritonitisom dolazi do upale jetrene kapsule, stvaranja perihepatalnih adhezija te boli u gornjem desnom kvadrantu abdomena (17). Ovaj sindrom prvi su opisali 1930. godine *Thomas Fitz-Hugh i Hale Curtis* vežući ga za gonokoknu infekciju, a poslije se dokazalo da klamidijaska infekcija može dovesti do istovjetne komplikacije.

Tablica 3. Komplikacije infekcije *Chlamydijom trachomatis*

- ZUB (20-30%)
- Izvanmaternična trudnoća
- Tubarni sterilitet
- Kronična zdjelična bol
- Povećuje rizik od HIV-infekcije u slučaju izloženosti
- Povećuje rizik od nastanka karcinoma cerviksa kod žena inficiranih HPV-om
- Reiterov sindrom
- Fitz-Hugh-Curtisov sindrom

Komplikacije infekcije *Chlamydijom trachomatis* u trudnoći

Infekcija *Chlamydijom trachomatis* u trudnoći povećuje rizik od prijevremenog porođaja, a ako je roditelj inficirana, infekcija se može prenijeti na dijete i uzrokovati klamidij-sku pneumoniju i konjunktivitis. *Chlamydia trachomatis* vodeći je uzročnik pneumonije i konjunktivitisa novorođenčeta (16).

Liječenje infekcije *Chlamydijom trachomatis* (akutne infekcije, perzistentne infekcije i zdjelična upalna bolest)

Lijekovi prvog izbora u liječenju akutnoga klamidijaskog uretritisa i mukopurulentnog cervicitisa jesu azitromicin (Sumamed®, PLIVA) u dozi od 1 g jednokratno ili doksiciklin 2x100 mg tijekom 7 dana. Alternativni izbori su: eritromicin baza 4x500 mg po. tijekom 7 dana ili eritromicin etilsukcinat 4x800 mg po. tijekom 7 dana ili levofloksacin 1x500 mg po. tijekom 7 dana ili ofloksacin 2x300 mg po. tijekom 7 dana (tablica 4) (18).

Tablica 4. Liječenje infekcije *Chlamydijom trachomatis* (18)

Prvi izbor:		
• azitromicin 1 g	po.	jednokratno
ili		
• doksiciklin 2x100 mg	po.	7 dana
Alternativni izbor:		
• eritromicin baza 4x500 mg	po.	7 dana
ili		
• eritromicin etilsukcinat 4x800 mg	po.	7 dana
ili		
• levofloksacin 1x500 mg	po.	7 dana
ili		
• ofloksacin 2x300 mg	po.	7 dana

U trudnoći lijekovi prvog izbora za liječenje infekcije *Chlamydijom trachomatis* jesu azitromicin u dozi od 1 g peroralno jednokratno ili amoksicilin u dozi od 3x500 mg peroralno tijekom 7 dana. Alternativni izbor su eritromicin baza i eritromicin etilsukcinat. Doze i trajanje liječenja prikazani su u tablici 5. (18).

Tablica 5. Liječenje infekcije *Chlamydijom trachomatis* u trudnoći (18)

Prvi izbor:		
• azitromicin 1 g	po.	jednokratno
ili		
• amoksicilin 3x500 mg	po.	7 dana
Alternativni izbor:		
• eritromicin baza 4x500 mg	po.	7 dana
ili		
• eritromicin baza 4x250 mg	po.	14 dana
ili		
• eritromicin etilsukcinat 4x800 mg	po.	7 dana
ili		
• eritromicin etilsukcinat 4x400 mg	po.	14 dana

Ako se radi o perzistentnoj infekciji, preporučuje se pulsna terapija: 1 g 1x na tjedan tijekom 3 tjedna (19).

Liječenje zdjelične upalne bolesti (20-23)

U liječenju zdjelične upalne bolesti, koja je najčešće polimikrobna, preporučuje se kombinacija antibiotika. CDC preporučuje 14-dnevno liječenje. Započinje se parenteralnom terapijom koja se 24 sata nakon kliničkog poboljšanja zamjenjuje peroralnom (tablica 6). Oralna terapija zdjelične upalne bolesti preporučena od CDC-a uključuje kombinaciju ceftriakson im. jednokratno plus doksiciklin i metronidazol peroralno. U Republici Hrvatskoj azitromicin je registriran za liječenje zdjelične upalne bolesti. Prema uputi o uporabi lijeka primjenjuje se 1x500 mg u iv. infuziji tijekom 1-2 dana, a zatim 250 mg po. do ukupno 7 dana liječenja. Azitromicin se u medicinskim ustanovama Hrvatske primjenjuje za liječenje zdjelične upalne bolesti i kao po. terapija u dozi: 1x1 g tijekom 3 dana ili 1x1 g 1, 7. i 14. dana ili 1x 500 mg prva 3 dana u tjednu tijekom 3 tjedna plus metronidazol, plus betalaktam ili aminoglikozid.

Tablica 6. Liječenje zdjelične upalne bolesti prema CDC-u

Protokol A
cefotetan* 2 g iv. 2x1
ILI
cefoksitin* 2 g iv. 4x1
+
doksiciklin 100 mg per os ili iv. 2x1
Protokol B
klindamicin 900 mg iv. 3x1
+
gentamicin 2 mg/kg, nastaviti 1,5 mg/kg 3 x iv. ili im.
Alternativni protokol
ampicilin / sulbaktam 3 g iv. 4x1
+
doksiciklin 100 mg per os ili iv. 2x1

Legenda: *nisu registrirani u Hrvatskoj, mogu se zamijeniti ceftriaksonom

Azitromicin je lijek izbora za liječenje infekcije *Chlamydia trachomatis* i kod dojilja, iako se kumulira u majčinu mlijeku. Dojenje u slučaju davanja azitromicina ne treba prekidati (24).

Azitromicin u liječenju infekcija urogenitalnim mikoplazmama

Mikoplazme su najmanje slobodnoživuće bakterije, veličine 0,2-0,8 mikrona i stoga mogu proći kroz određene filtre za eliminaciju bakterija te se *in vitro* i *in vivo* ponašaju kao

virusi. Imaju najmanji genom i mogu se dokazati samo u posebnome mediju. Karakterizira ih, za razliku od svih drugih bakterija, nedostatak stanične stijenke zbog čega mogu poprimiti različite oblike; okrugle, kruškolike ili izdužene, filamentozne. Porodicu mikoplazma čine dva roda koji izazivaju humane infekcije: *Mycoplasma* i *Ureaplasma*. Iako postoji puno podvrsta mikoplazma, samo su četiri bitne u humanoj patologiji: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* i *Ureaplasma urealyticum* koje izazivaju ove kliničke sindrome i bolesti (25):

- *Mycoplasma pneumoniae*: bolesti gornjega respiratornog trakta, traheobronhitis, atipičnu pneumoniju
- *Mycoplasma hominis*: pijelonefritis, zdjeličnu upalnu bolest, postpartalne povišene temperature
- *Mycoplasma genitalium*: negonokokni uretritis
- *Ureaplasma urealyticum*: negonokokni uretritis

Kolonizacija urogenitalnog sustava žene *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum* najčešće počinje s početkom spolnog života. *Ureaplasma urealyticum* dokazuje se u cervikovaginalnom obrisku kod 45-75%, a *Mycoplasma hominis* kod 15% asimptomatskih, spolno aktivnih žena (25). U uvjetima infekcije drugim bakterijama ili pada imunosnih snaga organizma mikoplazme se mogu razmnožiti i ascendirati uzrokujući endometritis, salpingitis i zdjeličnu upalnu bolest. Karakteristični simptomi su: boli u donjem dijelu trbuha, nepravilna krvarenja, pojačani iscjedak, povišena temperatura i s druge strane negonokokni uretritis s disuričnim tegobama. Kod trudnica mogu potaknuti spontani pobačaj i prijevremeni porođaj.

Liječenje infekcija urogenitalnim mikoplazmama

Lijekovi izbora za liječenje akutnoga negonokoknog uretritisa/mukopurulentnog cervicitisa uzrokovanog *Ureaplasma urealyticum* ili *Mycoplasma genitalium* (23):

1. azitromicin (Sumamed®) 1 g per os jednokratno
2. doksiciklin 2x100 mg per os 7 dana
3. eritromicin baza 4x500 mg per os 7 dana
4. eritromicin etilsukcinat 4x800 mg per os 7 dana
5. ofloksacin 2x300 mg per os 7 dana
6. levofloksacin 1x500 mg 7 dana.

Lijek izbora za liječenje infekcije *Mycoplasma hominis* je doksiciklin u dozi od 2x100 mg tijekom 7-14 dana. Kod infekcija uzrokovanih *Mycoplasma genitalium* azitromicin je učinkovitiji od doksiciklina.

Azitromicin u liječenju gonoreje

Gonoreju uzrokuje spolno prenosiva bakterija *Neisseria gonorrhoeae*. Osim spolnim putem može se prenijeti s majke na dijete tijekom porođaja. Žene su puno osjetljivije na inficiranje od muškog partnera. Infekcija u 10-40%

slučajeva protječe asimptomatski. Iako spada među najučestalije spolno prenosive infekcije, učestalost joj i u svijetu i kod nas opada. Najveći broj zaraženih u SAD-u prijavljen je 1980. godine (1,004.029 slučajeva), da bi se taj broj zahvaljujući Nacionalnom programu za liječenje i suzbijanje bolesti do 2010. snizio za 70% i 2010. je prijavljen 309.341 slučaj novoinficiranih muškaraca i žena (slika 7, tablica 7) (26, 27).

Simptomi infekcije su: gnojni vaginalni iscjedak, disurične tegobe, dispareunija, intermenstruacijsko krvarenje i suprapubična bol. Komplikacije infekcije su: tuboovarijalni apsces, zdjelična upalna bolest, izvanmaternična trudnoća, tubarni infertilitet, apsces Bartholiovje žlijezde. Osobe inficirane gonorejom lakše se zaraze HIV-om ako su u kontaktu sa zaraženom osobom (28).

Liječenje gonoreje

- ceftriakson 250 mg jednokratno im. ili
- cefiksime 400 mg jednokratno po.

Ako uz gonoreju nije isključena infekcija *Chlamydijom trachomatis*, u terapiju treba uključiti i azitromicin u dozi od 1 g po. jednokratno ili doksiciklin 2x100 mg po. tijekom 7 dana (23, 29).

Azitromicin u liječenju sifilisa

Sifilis je spolno prenosiva infekcija koju uzrokuje bakterija *Treponema pallidum* (slika 8) (30).

Infekcija se prenosi tijekom vaginalnog, oralnog ili analnog spolnog odnosa te s majke na dijete tijekom vaginalnog porođaja. Neliječeni sifilis tijekom trudnoće, osobito rani sifilis može uzrokovati mrtvorodenost, neonatalnu smrt, gluhoću, neurološka oštećenja i koštane deformitete. Kongenitalni sifilis može se spriječiti ranom dijagnozom kod trudnice i liječenjem do najkasnije 30 dana prije porođaja (31). U RH obvezan je probir trudnica u prvom trimestru trudnoće.

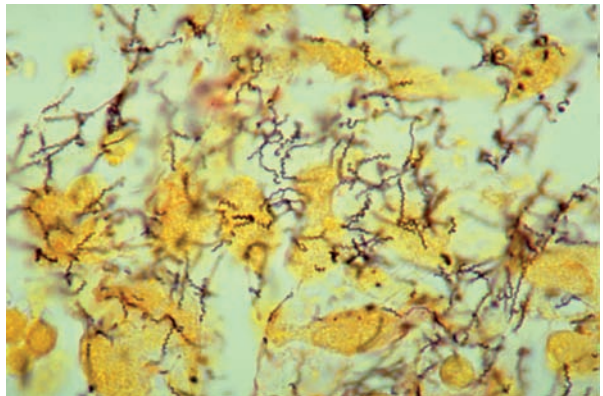
Učestalost je sifilisa u RH zahvaljujući mjerama prevencije, ranog otkrivanja i liječenja, u stalnom opadanju (slika 9).

Klinička slika

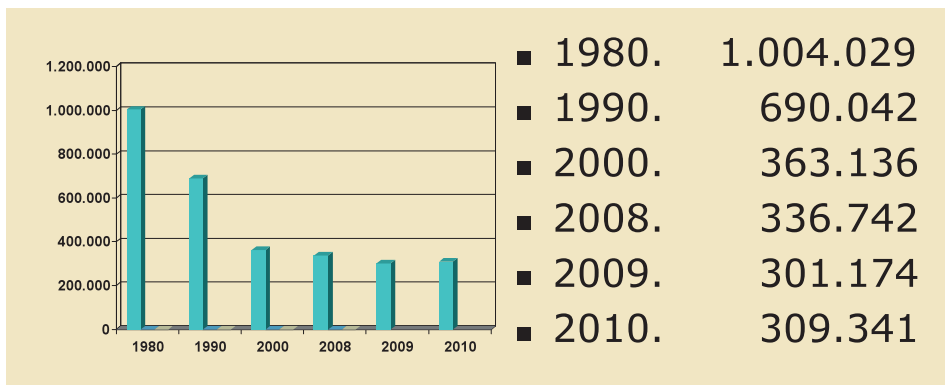
1. **Primarni stadij:** 2-3 tjedna nakon infekcije pojavljuju se bezbolni ulkus durum - tvrdi čankir i limfadenopatija.
2. **Sekundarni stadij:** 2 mjeseca nakon infekcije pojavljuje se makulozni svjetloružičasti osip po trupu te tamno-crveni osip na dlanovima i tabanima.
3. **Tercijarni stadij:** nakon 3-5 godina dolazi do destrukcije tkiva te se stoga razvijaju: progresivna paraliza, sljepoća, mentalni poremećaji, srčane smetnje i sl.

Liječenje sifilisa

U primarnom, sekundarnom i ranom latentnom stadiju lijek izbora je benzatinski penicilin G 2,4 milijuna i.j. im. jednokratno, a alternativni izbor su: doksiciklin 2x100 mg po. tijekom 14 dana ili eritromicin 4x500 mg po. tijekom 14 dana. Kod trudnica alergičnih na penicilin lijek izbora je azitromicin u dozi od 1x500 mg po. tijekom 10 dana. U ka-



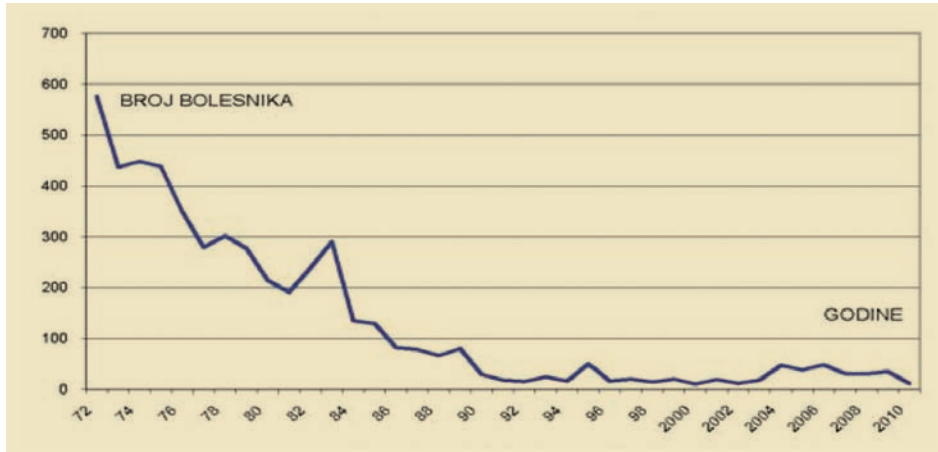
Slika 8. *Treponema pallidum* (30)



Slika 7. Broj prijavljenih slučajeva gonoreje u SAD-u (26)

Tablica 7. Broj oboljelih od gonokokne infekcije u Republici Hrvatskoj 2000.-2010. (HZJZ, Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis)

Godina	2000.	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.
Broj oboljelih	23	30	26	16	23	13	17	15	10	18	20



Slika 9. Učestalost sifilisa u Hrvatskoj u razdoblju 1972-2010. (Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a)

snome latentnom i tercijarnom stadiju lijek prvog izbora je benzatin penicilin G 2,4 milijuna i.j. im. 1 x na tjedan tijekom 3 tjedna. Alternativni izbor su: prokain benzilpenicilin G 1x1,2 milijuna i.j. im. tijekom 20 dana ili doksiciklin 2x100 mg po. tijekom 30 dana ili eritromicin 4x500 mg po. tijekom 30 dana (32, 33).

Azitromicin u liječenju rijetkih SPI

Azitromicin je također lijek prvog izbora za liječenje u Hrvatskoj rijetkih infekcija kao što su ulcus molle, meki čankir ili šankroid koji uzrokuje *Hemophilus ducreyi* i granuloma inguinale (donovanosis) koji uzrokuje *Calymmatobacterium granulomatis*.

Ulcus molle liječi se azitromicinom u dozi od 1 g po. jednokratno. Alternativni izbor su: ceftriakson u dozi od 250 mg im. jednokratno ili ciprofloksacin 2x500 mg po. tijekom 3 dana ili eritromicin baza 4x500 mg po. tijekom 7 dana (34).

Granuloma inguinale liječi se azitromicinom u dozi od 1 g po. na tjedan tijekom 4 tjedna ili 500 mg na dan tijekom 7 dana (34). Alternativni izbor je ciprofloksacin.

Zaključak

Azitromicin ima niz specifičnih i jedinstvenih značajki zbog kojih je nezamjenjiv u liječenju većine urogenitalnih i spolno prenosivih infekcija.

Za većinu nekomplikiranih infekcija primjenjuje se jednokratno u dozi od 1 g čime se postiže odlična suradljivost (*compliance*) bolesnika.

Nakon peroralne primjene dobro se apsorbira i brzo distribuira postižući visoke koncentracije u inficiranim tkivima. Na mjesto infekcije prenose ga fagociti.

Ima produžen postantimikrobni učinak.

Nakuplja se intracelularno, što ga je u liječenju klamidijske infekcije dovelo na prvo mjesto.

Postiže višu koncentraciju u tkivu od one u serumu.

Iznimno se dobro podnosi, gastrointestinalne i druge nuspojave su rijetke.

Nema teratogeni učinak i lijek je izbora u liječenju većine urogenitalnih i spolno prenosivih infekcija kod trudnica.

Literatura

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/Azithromycin>, preuzeto 14.01.2012.
2. <http://www.pliva.hr/pliva/podaci-o-kompaniji>, preuzeto 14.01.2012.
3. MILIN Č. Prof. dr. sc. Eugen Cerkovnikov (1904.-1985.), utemeljitelj Zavoda za kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. *Acta med-hist Adriat* 2008;6(2) 309-20.
4. Početak organiziranog istraživačkog rada. *PLIVA Magazin* 2011;53:7.
5. TAMBIĆ T. Prva istraživanja koja su vodila u otkriće azitromicina. *Medicus* 2008;17(2):113-5.
6. <http://www.pharmaconnectme.com/dankarijera/arhiva/tema/tvrtke>, preuzeto 14.01.2012.
7. FRANČETIĆ I. Farmakokinetika azitromicina. *Medicus* 2008;17(2):9-14.
8. [http://en.wikipedia.org/wiki/Chlamidia_\(genus\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Chlamidia_(genus)) preuzeto 23.01.2012.
9. MANAVI KA. Review on infection with Chlamydia trachomatis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:941-51.
10. <http://emedicine.medscape.com/article/789188-overview>, preuzeto 06.03.2012.
11. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Grand Rounds: Chlamydia prevention: challenges and strategies for reducing disease burden and sequelae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(12):370-3, preuzeto 23.01.2012.
12. GAYDOS C, HOWEL M, PARE B i sur. Chlamydia trachomatis infection in female military recruits. *N Engl J Med* 1998;339:739-44.
13. TOPALOVIĆ Z. Važnost prevencije spolno prenosivih bolesti. *Medicus* 2003;12(2):253-6.
14. KARELOVIĆ D. Infekcija klamidijom trahomatis serotipa D do K u žena. *Medicus* 2009;18(1):29-41.
15. ŠKERK V, ŽIGMAN T. Bakterijske spolno prenosive bolesti kao čimbenik u nastanku raka vrata maternice: suvremeni terapijski pristupi. *Medicus* 2006;15(2):309-16.
16. <http://www.cdc.gov/std/chlamydia/STDFact-Chlamydia.htm>, preuzeto 29.02.2012.
17. PETER NG, CLARK LR, JAEGER JR. Fitz-Hugh-Curtis syndrome: a diagnosis to consider in women with right upper quadrant pain. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2004;71(3):233-9.
18. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/chlamydial-infections.htm>, preuzeto 29.02.2012.
19. GOMBERG M. Perzistentna klamidijaska infekcija. *Medicus* 2003;12(2):179-88.
20. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/pid.htm>, preuzeto 29.02.2012.
21. Sumamed® - Sažetak opisa svojstava lijeka. Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet: UP/I-530-09/09-02/564 od 17.05.2010.
22. ŠKERK V i sur. Novi pogled na primjenu azitromicina u liječenju spolno prenosivih infekcija. *Medicus* 2004; Vol. 13, No. 2:111-7.
23. ŠKERK V. Liječenje spolno prenosivih infekcija. *Pliva Glasnik* br. 26/2008.
24. KELSEY JJ i sur. Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1375-6.
25. <http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/myco.htm>, preuzeto 30.01.2012.
26. <http://www.cdc.gov/std/stats10/tables/1.htm>, preuzeto 07.02.2012.
27. <http://dataeuro.who.int>, preuzeto 07.02.2012.
28. FLEMING DT, WASSERHEIT JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect.* 1999;75(1):3-17
29. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/urethritis-and-cervicitis.htm>, preuzeto 28.01.2012.
30. http://bs.wikipedia.org/wiki/Treponema_pallidum, preuzeto 07.02.2012.
31. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5914a1.htm>, preuzeto 07.02.2012.
32. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-ulcers.htm#syphilis>
33. MARINOVIĆ B, LIPOZENČIĆ J, LAKOŠ JUKIĆ I. Sifilis danas. *Medicus* 2009; Vol. 18, No 1, 107-10.
34. BASTA-JUZBAŠIĆ A. Tropske venerične bolesti u svjetlu migracije stanovništva. *Medicus* 2009; Vol. 18, No. 1, 117-22.

Adresa za dopisivanje:

Zlatko Topalović, dr. med.
 Specijalistička ginekološka ordinacija
 10000 Zagreb, Mirogojska 11
 e-mail: zlatko.topalovic@globalnet.hr

Primljeno/Received:

7. 2. 2012.
 February 7, 2012

Prihvaćeno/Accepted:

8. 3. 2012.
 March 8, 2012