

Uloga azitromicina u liječenju sindroma prostatitisa

Azithromycin Role in Prostatitis Syndrome Treatment

Višnja Škerk, Tamara Žigman

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

Sažetak Navedene su kliničke studije u kojima je u nizu proteklih godina dokazana djelotvornost i sigurnost azitromicina u liječenju infekcije prostate uzrokovane *C. trachomatis* i *U. urealyticum*. Za liječenje akutnog, kroničnog i asimptomatskog upalnog prostatitisa uzrokovano *C. trachomatis* i *U. urealyticum* preporučuje se primjena azitromicina u skupnoj dozi od 4,5 g tijekom tri tjedna, trodnevnom primjenom u dozi od 1x500 mg na dan ili u ukupnoj dozi od 4,0 g primijenjen u jednokratnoj dozi od 1x1 g na tjedan tijekom 4 tjedna.

Ključne riječi: sindrom prostatitisa, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, azitromicin

Summary This article provides clinical studies which have over the years proven the efficiency and safety of azithromycin in the treatment of prostatitis caused by *C. trachomatis* and *U. urealyticum*. The administration of azithromycin in the total dose of 4.5 g over three weeks, i.e. 1x500 mg per day during three days, or the total dose of 4.0 g in a single 1x1 g dose over 4 weeks, is used to treat acute, chronic and asymptomatic prostatitis due to *C. trachomatis* and *U. urealyticum*.

Key words: prostatitis syndrome, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, azithromycin

Sindrom prostatitisa važan je klinički problem koji se očituje uretralnim, prostatičkim, seksualnim i drugim simptomima. U približno polovici muškaraca tijekom života razvijaju se simptomi prostatitisa. Simptomi prostatitisa su vrlo česti u muškaraca u dobi između 35 i 50 godina. Sindrom prostatitisa je najčešći urološki problem u muškaraca mlađih od 50 godina i treći najčešći urološki problem u starijih muškaraca. Prema NIH *Chronic Prostatitis Symptom Index* (NIH-CPSI) prevalencija sindroma prostatitisa je približno 10% u muškaraca u dobi od 20 do 74 godine. Prostatitis utječe na kvalitetu života bolesnika u jednakoj mjeri kao bolest koronarnih arterija ili Crohnova bolest. U jednakoj mjeri utječe na mentalno zdravlje bolesnika kao šećerna bolest ili kongestivno srčano zatajenje (1).

Do 1995. godine postavljanje dijagnoze prostatitisa osnivalo se na klasifikaciji koju su postavili Meares i Stamey, a koja dijeli prostatitis u četiri kategorije:

1. akutni bakterijski prostatitis
2. kronični bakterijski prostatitis
3. nebakterijski prostatitis
4. prostatodinija.

Godine 1995. National Institute of Health SAD-a (NIH) osniva radionicu koja donosi novu, unaprijeđenu klasifikaciju sindroma prostatitisa (tablica 1), koja razlikuje:

1. akutni bakterijski prostatitis
2. kronični bakterijski prostatitis

3. kronični nebakterijski prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli:

- 3a. upalni oblik
- 3b. neupalni oblik

4. asimptomatski upalni prostatitis.

Tri godine kasnije, 1998. godine, International Prostatitis Collaborative Network potvrdila je korist ove klasifikacije u kliničkoj primjeni i znanstvenim istraživanjima. Najčešća forma prostatitisa je skupina 3, dakle kronični nebakterijski prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli koja čini 90% svih oblika sindroma prostatitisa.

Tablica 1. Klasifikacija sindroma prostatitisa National Institute of Health SAD-a

Akutni bakterijski prostatitis	akutna infekcija prostate
Kronični bakterijski prostatitis	rekurentna infekcija prostate
Kronični nebakterijski prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli	
• upalni oblik	s leukocitima u eksprimatu prostate
• neupalni oblik	bez leukocita u eksprimatu prostate
Asimptomatski upalni prostatitis	asimptomatska infekcija prostate

Antimikrobno liječenje indicirano je u bolesnika s akutnim i kroničnim bakterijskim prostatitisom, s upalnim oblikom sindroma kronične zdjelice boli te u odabраних bolesnika s asimptomatskim upalnim prostatitisom (2).

Izbor lijeka i duljina liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa ovise o težini i trajanju kliničkih simptoma i etiologiji bolesti.

Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) registriran je prije 20-ak godina. Provedena su ispitivanja azitromicina u nizu kontroliranih kliničkih studija, primalo ga je više milijuna bolesnika i pokazao se djelotvoran prema brojnim uzročnicima različitih kliničkih sindroma. Azitromicin ima izvanredne farmakokinetičke osobine koje su osnova za njegovo jednostavno i kratko doziranje. Dobro se apsorbira nakon oralne primjene, kratko zadržava u serumu i brzo prelazi u tkiva i tjelesne tekućine gdje postiže visoke i postojeće koncentracije djelotvorne nekoliko dana nakon posljednje doze (3). Azitromicin zadovoljava kriterije Svjetske zdravstvene organizacije za izbor lijeka u liječenju spolno prenosivih infekcija uzrokovanih osjetljivim uzročnicima. Karakterizira ga visoka djelotvornost, prihvatljiva toksičnost i podnošljivost, jednostavna i peroralna primjena i mogućnost primjene kod trudnica. Učinkovit je kod simptomatskog i asimptomatskog tijeka infekcije, njegova primjena minimalno utječe na način života bolesnika, postoji mala mogućnost slučajnog propuštanja uzimanja lijeka i aktivan je na više različitih uzročnika spolno prenosivih infekcija.

Azitromicin zadovoljava uvjete za izbor antibiotika u liječenju kronične infekcije prostate. Za prolaz kroz kapsulu kronično upalno promijenjene prostate lijek treba biti slobodan u plazmi, a ne vezan za proteine, topljiv u lipidima, neioniziran u plazmi s mogućnošću ionizacije u sekretu prostate. U kroničnom prostatitisu pH prostatičnog sekreta koji je inače oko 6,4, raste, postaje neutralan ili alkalni, pa se mijenjaju uvjeti za ionizaciju lijeka, a time i prolaz lijeka kroz kapsulu prostate.

Navedene su studije u kojima je u nizu proteklih godina dokazana izvrsna djelotvornost i podnošljivost azitromicina u liječenju kronične infekcije prostate uzrokovane *C. trachomatis* i *U. urealyticum*.

U kliničkoj studiji iz 2001. godine ispituje se uloga azitromicina u liječenju kroničnoga klamidijškog prostatitisa. Ispitano je 388 bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa. Eksprikt prostate dobiven masažom i treći mlaz urina uzet neposredno nakon masaže prostate analiziran je na prisutnost leukocita, bakterija i vaginalnog trihomonasa, urogenitalnih mikoplazmi i *C. trachomatis*. Etiologija prostatitisa određena je u 276 bolesnika (71,13%). *C. trachomatis* bila je uzročnik u 109 bolesnika (27,84%). Azitromicin je primijenjen u 46 bolesnika s klamidijškom infekcijom prostate. Bolesnici su liječeni s 4,5 g azitromicina 3 tjedna, trodnevnom terapijom od 1x500 mg i s pauzom od 4 dana između dvije primjene. U isto vrijeme liječeni su i spolni partneri. Uspjeh terapije ispitan je 4-6 tjedana nakon završetka terapije, kliničkom i bakteriološkom evaluacijom. Bakteriološka eradikacija postignuta je u 40 od 46 bolesnika (86,99%), a nestanak kliničkih simptoma bolesti zabilježen je u 30 od 46 bolesnika (65,21%). Ovo istraživa-

nje pokazuje da je *C. trachomatis* čest uzročnik kroničnoga prostatitisa i da je azitromicin djelotvoran lijek u liječenju kroničnoga klamidijškog prostatitisa (4).

Godine 2002. objavljena je komparativna studija o djelotvornosti i podnošljivosti azitromicina i klaritromicina u liječenju kroničnoga klamidijškog prostatitisa. Ispitana su ukupno 123 bolesnika s upalnim nalazom i nalazom *C. trachomatis* DNK/RNK DIGENE metodom hibridizacije u eksprimatu prostate ili trećem mlazu urina uzetom neposredno nakon masaže prostate. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine kao simptomatski i asimptomatski. Bolesnici svake skupine randomizirano su primali azitromicin u dozi od 4,5 g tijekom tri tjedna, kao trodnevnu terapiju od 1x500 mg i s pauzom od 4 dana između dvije primjene ili klaritromicin u dozi od 2x500 mg na dan tijekom 15 dana. Istodobno su liječeni spolni partneri bolesnika. Klinička i bakteriološka djelotvornost ispitana je 4-6 tjedana nakon završetka terapije. U skupini simptomatskih bolesnika klinička i bakteriološka djelotvornost nije se statistički značajno razlikovala između dva primijenjena lijeka. U skupini asimptomatskih bolesnika bakteriološka djelotvornost nije se statistički značajno razlikovala između dva primijenjena lijeka. Zaključeno je da su i azitromicin i klaritromicin jednako djelotvorni u liječenju kroničnoga klamidijškog prostatitisa (5).

U kliničkoj studiji iz 2003. godine uspoređuje se djelotvornost azitromicina i ciprofloksacina u liječenju kroničnoga klamidijškog prostatitisa. Ispitano je 89 bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa i upalnim nalazom, kao i nalazom *C. trachomatis* u eksprimatu prostate dobivenom masažom ili u trećem mlazu urina uzetom neposredno nakon masaže prostate. Prisutnost *C. trachomatis* ispitivana je DNK/RNK DIGENE hibridizacijskim testom i/ili izolacijom *C. trachomatis* na McCoyevoj kulturi stanica. Bolesnici su randomizirano primali azitromicin u dozi od 4,5 g tijekom tri tjedna, kao trodnevnu terapiju od 1x500 mg i s pauzom od 4 dana između dvije primjene ili ciprofloksacin u dozi od 2x500 mg na dan tijekom 20 dana. Istodobno su liječeni i spolni partneri bolesnika. Klinička i bakteriološka djelotvornost ispitana je 4-6 tjedana nakon završetka terapije. Zabilježena je statistički značajno bolja bakteriološka i klinička djelotvornost terapije u skupini bolesnika liječenih azitromicinom. Zaključeno je da je azitromicin lijek izbora u liječenju kroničnoga klamidijškog prostatitisa (6).

Godine 2004. objavljeno je istraživanje u kojem se ispituje djelotvornost dvaju različitih režima liječenja azitromicinom u bolesnika s kroničnim klamidijškim prostatitisom. Ispitano je 89 bolesnika koji su zadovoljavali postavljene kriterije za kronični klamidijški prostatitis. Kriteriji su bili prisutnost kliničkih simptoma, prisutnost *C. trachomatis* u eksprimatu prostate dobivenom masažom ili u trećem mlazu urina uzetom nakon masaže prostate, odsutnost *C. trachomatis* u obriscima uretre, te odsutnost drugih mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa. Bolesnici preosjetljivi na makrolide bolesnici s oštećenjem jetre, bolesnici koji su primili antibiotsku terapiju unutar dva tjedna od uključanja u studiju, bolesnici s kroničnim dijarealnim smetnjama, kao i drugim gastrointestinalnim stanjima koja bi mogla ometati apsorpciju lijeka isključeni su iz studije. Za vrijeme trajanja

studije bolesnici nisu primali drugu simptomatsku terapiju. Bolesnici su randomizirano primali azitromicin u dozi od 4,5 g tijekom tri tjedna, kao trodnevnu terapiju od 1x500 mg i s pauzom od 4 dana ili azitromicin u dozi od 6,0 g tijekom četiri tjedna, kao trodnevnu terapiju od 1x500 mg i s pauzom od 4 dana. Bakteriološka i klinička djelotvornost dvaju primijenjenih režima liječenja azitromicinom nisu se statistički značajno razlikovale (7).

Godine 2004. ruski autori ispituju *in vitro* aktivnost fluoro-kinolona (ofloksacin, ciprofloksacin), azitromicina i doksiciklina na *C. trachomatis* izoliranu na staničnoj kulturi iz obrisaka uretre i eksprimata prostate u bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa. Azitromicin i ofloksacin pokazali su najbolju aktivnost *in vitro* protiv *C. trachomatis*, a doksiciklin i ciprofloksacin slabiju aktivnost *in vitro* protiv *C. trachomatis*. Autori zaključuju da je potrebno ispitati osjetljivost *C. trachomatis* na antibiotike prije odabira prikladnog lijeka u liječenju kroničnog prostatitisa (8).

U istraživanju iz 2004. godine ispituje se djelotvornost azitromicina i doksiciklina u liječenju kroničnoga klamidijskog prostatitisa. Ispitano je 125 bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa i prisutnosti *C. trachomatis* u eksprimatu prostate dobivenom masažom ili u trećem mlazu urina uzetom neposredno nakon masaže prostate. Prisutnost *C. trachomatis* u navedenim uzorcima ispitivana je DNK/RNK DIGENE metodom hibridizacije i/ili izolacijom klamidije na McCoyjevoj staničnoj kulturi. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine u omjeru 2:1; prva skupina primila je 4,0 g azitromicina u četiri tjedna, u jednokratnoj dozi od 1,0 g azitromicina na tjedan, a druga skupina primala je doksiciklin u dozi od 2x100 mg na dan tijekom 28 dana. Istodobno su liječeni spolni partneri bolesnika. Klinička i bakteriološka djelotvornost liječenja evaluirana je 4-6 tjedana nakon završetka liječenja. Razlika u kliničkoj i bakteriološkoj djelotvornosti liječenja u skupinama koje su primale azitromicin i doksiciklin nije se pokazala statistički značajnom. I azitromicin i doksiciklin su dobar izbor u liječenju kroničnoga klamidijskog prostatitisa ako se primijene u prikladnoj dozi i dovoljno dugo (9).

U kliničkoj studiji iz 2006. godine ispituje se djelotvornost azitromicina u liječenju prostatitisa uzrokovanog *U. urealyticum*. Ispitano je 50 bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa. Dijagnoza kroničnog prostatitisa uzrokovanog *U. urealyticum* postavljena je na temelju nalaza od $\geq 10^4$ CCU (Colour Changing Unit) *U. urealyticum*/ml eksprimata prostate ili uzorka mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate, odsutnosti nalaza *U. urealyticum* u obrisku uretre te odsutnosti nalaza drugih mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa u obrisku uretre, eksprimatu prostate i

u trećem mlazu urina uzetom neposredno nakon masaže prostate. Svi bolesnici primili su ukupno 4,5 g azitromicina u dozi od 1x500 mg na dan tri dana u tjednu tijekom tri tjedna. *U. urealyticum* bila je osjetljiva na azitromicin. Spolni partneri bolesnika liječeni su jednokratnom dozom azitromicina od 1,0 g. Klinička i bakteriološka djelotvornost, kao i moguće nuspojave liječenja ispitivane su 4-6 tjedana nakon završetka liječenja. Kliničko izlječenje postignuto je u 40 bolesnika, a eradikacija u 45 bolesnika. Nije bilo nuspojava liječenja. Azitromicin primijenjen u ukupnoj dozi od 4,5 g djelotvoran je i siguran lijek za liječenje kronične infekcije prostate uzrokovane *U. urealyticum* (10).

Slični rezultati dobiveni su i na nešto većem broju bolesnika s kroničnom infekcijom ureaplazmom liječenih azitromicinom (11).

Godine 2007. talijanski autori ispituju djelotvornost kombinirane terapije antibioticima (ciprofloksacin/azitromicin), alfa-blokatorima (alfuzosin) i ekstraktom biljke *Serenoe repens*. Ispitano je 137 bolesnika i svi su primili navedenu kombiniranu terapiju tijekom 6 tjedana. U 64,2% bolesnika postignuta je bakteriološka eradikacija uzročnika nakon prvog ciklusa kombinirane šestotjedne terapije. Kod dijela bolesnika kod kojih nije postignuta bakteriološka eradikacija uzročnika nakon prvog ciklusa kombinirane terapije ponovljen je drugi ciklus šestotjedne kombinirane terapije i bakteriološka eradikacija postignuta je u 75% bolesnika. Kumulativna stopa bakteriološke eradikacije bila je 83,9%, a klinička djelotvornost postignuta je u 94% bolesnika. Autori zaključuju da se kombiniranom terapijom klinička djelotvornost liječenja postiže prije bakteriološke eradikacije uzročnika, njome se postiže bolja kvaliteta života u bolesnika s kroničnim prostatitisom te da kod refrakternih slučajeva i neuspjeha bakteriološke eradikacije nakon prvog ciklusa liječenja treba pokušati s drugim ciklusom liječenja; tada se djelotvornost kombinirane terapije povećava za 20% (12).

Zaključak

Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) djelotvoran je i siguran lijek u liječenju infekcije prostate uzrokovane *C. trachomatis* i *U. urealyticum*.

Primjena azitromicina preporučuje se u liječenju akutnog, kroničnog i asimptomatskog prostatitisa uzrokovanog *C. trachomatis* i *U. urealyticum* u ukupnoj dozi od 4,5 g tijekom tri tjedna, primijenjen tijekom 3 dana u dozi od 1x500 mg na dan ili u ukupnoj dozi od 4,0 g primijenjen u jednokratnoj dozi od 1x1 g na tjedan tijekom 4 tjedna.

Literatura

1. NABER KG, WEIDNER W. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious diseases. London: Mosby; 2004, str. 745-52.
2. NICKEL J, CURTIS. Is CP/CPDS an infectious disease? Infect Urol 2000;13:31-8.
3. Monografija Sumamed, Zagreb: PLIVA 1995.
4. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I i sur. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. J Chemother 2001;13:664-65.
5. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I i sur. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. J Chemother 2002;14:384-9.
6. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I i sur. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. Int J Antimicrob Agents 2003;21:457-62.
7. ŠKERK V, KRHEN I, LISIĆ M i sur. Azithromycin: 4.5- or 6.0- gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis* - a randomized study. J Chemother 2004;16:408-10.
8. SMELOV V, PERKALINA T, GORELOV A, SMELOVA N, ARTEMENKO N, NORMAN L. *In vitro* activity of fluoroquinolones, azithromycin and doxycycline against *Chlamydia trachomatis* cultured from men with chronic lower urinary tract symptoms. Eur Urol 2004;46:647-50.
9. ŠKERK V, KRHEN I, LISIĆ M i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. Int J Antimicrob Agents 2004;24:188-91.
10. ŠKERK V, ČAJIĆ V, MARKOVINOVIĆ L i sur. Azitromicin u liječenju prostatitisa uzrokovanog *U. urealyticum*. Medicus 2006;15:183-5.
11. ŠKERK V, MAREKOVIĆ I, MARKOVINOVIĆ L i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. Chemotherapy 2005;52:9-11.
12. MAGRI V, TRINCHIERI A, POZZI G i sur. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2007;29:549-56.