

## Liječenje upale srednjeg uha azitromicinom kod djece

### *Treatment of Otitis Media with Azithromycin in Children*

**Dalibor Vukelić**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Infekcije respiratornog trakta najčešće su bolesti dječje dobi. Akutna upala uha, streptokokna angina i upala pluća zahtijevaju antimikrobno liječenje. Makrolidi imaju važnu ulogu u liječenju infekcija respiratornog trakta kod djece. Azitromicinom je dosada liječeno više od 80,000,000 bolesnika dječje dobi. Načini primjene azitromicina mijenjaju se tijekom njegove dugogodišnje primjene. U početku se liječenje provodilo tijekom 5 dana (prvog se dana daje doza od 10 mg/kg/dan, a potom sljedeća 4 dana 5 mg/kg). Potom se uvodi trodnevna terapija (u dozi od 10 mg/kg 1x na dan). Unatoč dugogodišnjoj primjeni i dalje se uvode novi načini primjene koji poboljšavaju učinkovitost i olakšavaju primjenu lijeka.

**Ključne riječi:** upala srednjeg uha, djeca, liječenje, azitromicin

**Summary** Respiratory infections are the most common childhood diseases. Acute otitis media, streptococcal angina and pneumonia require the antimicrobial treatment. Macrolides play an important role in the treatment of childhood respiratory infections. Azithromycin has been so far administered for the treatment of more than 80,000,000 children. The methods of its administration have been changing throughout its use. At the beginning, the treatment lasted for five days (Day I: 10 mg/kg daily; Days II – V: 5 mg/kg). A three-day therapy (10 mg/kg once daily) was introduced afterwards. Despite its long-time use, new methods of administration improving its efficiency and facilitating administration have been continuously introduced.

**Key words:** otitis media, children, treatment, azithromycin

Infekcije respiratornog trakta među najčešćim su bolestima dječje dobi. Uglavnom su virusne etiologije i povoljnog tijeka. Među bolestima respiratornog trakta koje zahtijevaju antimikrobno liječenje najčešće su **akutna upala uha, streptokokna angina te upala pluća**. Optimalno antimikrobno liječenje trebalo bi biti klinički učinkovito te voditi brzoj eradikaciji bakterija sa sluznica. Među brojnim antibioticima kojima liječimo infekcije respiratornog trakta važnu ulogu imaju makrolidi.

Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) primjenjuje se u liječenju djece dugi niz godina, i to uglavnom u peroralnoj formi. Načini primjene azitromicina mijenjaju se tijekom njegove dugogodišnje primjene. U početku se liječenje provodilo tijekom 5 dana (prvog se dana daje doza od 10 mg/kg/dan, a potom sljedeća 4 dana 5 mg/kg). Zatim se uvodi trodnevna terapija (u dozi od 10 mg/kg 1x na dan). Zadnjih godina uvodi se liječenje **jednom dozom** (30 mg/kg) i **dvostrukom dozom od uobičajene** (60 mg/kg tijekom 3 ili 5 dana). Azitromicin

se primjenjuje i u parenteralnoj formi. Provedene su kliničke studije koje su ispitale farmakokinetička svojstva intravenske forme azitromicina kod djece (1), a klinički pokusi koji će definirati indikacije ovakvog oblika liječenja kod djece su pred nama.

Nuspojave vezane uz primjenu azitromicina su rijetke. Godine 1996. Treadway i Pontani (2) analiziraju podatke iz 43 otvorene, randomizirane, komparativne studije. 2655 bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 16 godina liječeno je azitromicinom, a 1844-ero djece liječeno je drugim antibioticima. Većina bolesnika liječena je zbog infekcija gornjih dišnih putova. Kod 8,7% bolesnika liječenih azitromicinom opažene su nuspojave, a postotak nuspojava u kontrolnoj skupini iznosio je 9,8%.

Godine 2001. Treadway i Reisman (3) analiziraju podatke iz 16 kliničkih studija. Trodnevnom terapijom azitromicinom liječeno je 1213-ero djece, a 1212 bolesnika u kontrolnoj skupini liječeno je drugim antibioticima (amoksicilin, amoksicilin/klavulanska

kiselina, cefaklor, klaritromicin, penicilin V itd.). Opažene nuspojave rjeđe su kod bolesnika liječenih azitromicinom (6,5% prema 9,9%  $P = 0,002$ ). Najčešće su vezane uz gastrointestinalni trakt. Trajanje nuspojava bilo je rjeđe kod bolesnika liječenih azitromicinom (2,3 prema 5,0 dana,  $P = 0,001$ ). Nuspojave opažene uz primjenu azitromicina najčešće su bile blažeg ili srednjeg intenziteta i rijetko su bile razlogom prekida antimikrobnog liječenja (2, 3). Smatra se da je sama građa azitromicina (laktonski prsten s 15 članova) glavni razlog za poboljšanu podnošljivost (4).

Kod većine bolesnika provodi se kratkotrajno liječenje azitromicinom, no lijek je ispitan i kod dugotrajne primjene (5, 6). Kod četrdesetak bolesnika u dobi od 8 do 16 godina oboljelih od cistične fibroze provedeno je kliničko ispitivanje u kojem su bolesnici liječeni azitromicinom svakodnevno tijekom 6 mjeseci. Nuspojave su bile rijetke (5). Razlog ispitivanja bila je potencijalna primjena azitromicina kod infekcija respiratornog trakta koje kod bolesnika s cističnom fibrozom najčešće uzrokuje *Pseudomonas aeruginosa*.

Saznanja stečena ovim pokusima mogla bi biti iskoristiva i u liječenju drugih bolesti. Tako je opisan slučaj generalizirane bolesti mačjeg ogreba kod desetogodišnjeg djeteta s kliničkom slikom multifokalnog osteomijelitisa kod kojeg je izlječenje nastupilo nakon što je azitromicin primjenjivan svakodnevno tijekom 3 tjedna (7).

Interakcije su rijetke (8). Istodobno primjena s antacidima može sniziti koncentracije azitromicina u serumu (9). U slučaju istodobne primjene azitromicina i ciklosporina potrebno je mjeriti koncentracije ciklosporina u serumu (10).

## Upala srednjeg uha

Akutna upala srednjeg uha česta je bolest u dječjoj dobi, a ujedno i najčešći razlog primjene antibiotika kod djece (11, 12). Premda se uglavnom radi o lakšoj bolesti povoljnog ishoda, kod dijela bolesnika moguće su i ozbiljne komplikacije.

### Akutna nekomplikirana upala uha

Akutna upala uha pogodan je klinički model za proučavanje učinkovitosti različitih antibiotika pa tako i azitromicina. Uobičajeni uzročnici su: *Streptococcus pneumoniae*, sojevi *Haemophilus influenzae* bez kapsule i *Moraxella catarrhalis*. Bakterije se tijekom upale smještaju u intersticiju i umnožavaju. Javljuju se znakovi upale. Aktivacijom citokina na mjesto upale privlače se neutrofil i makrofagi (13-15).

Brojni se antibiotici primjenjuju u liječenju akutne nekomplikirane upale uha. Izbor antibiotika ovisi o učinkovitosti, antimikrobnom spektru, sigurnosti, cijeni, načinu primjene itd. (16, 17). Većina eksperata će kao lijek prvog izbora u liječenju akutne nekomplikirane

upale uha preporučiti amoksisilin. Mnogobrojnim kliničkim pokusima dokazana je klinička učinkovitost azitromicina u liječenju nekomplikirane upale uha kod bolesnika dječje dobi u ukupnoj dozi od 30 mg/kg tijekom 3 ili 5 dana (18, 19).

Kaže se da azitromicin (Sumamed®, PLIVA) funkcionira na principu trojanskog konja. Nakon primjene postižu se visoke koncentracije lijeka u krvi, a potom i u upalnim stanicama koje aktivirane citokinima budu privučene na mjesto upale gdje se lijek otpušta. Koncentracija lijeka na mjestu upale postaje višestruko viša nego u plazmi. Učinak azitromicina ovisi o koncentraciji lijeka kojoj su leukociti izloženi prije migracije na mjesto same upale i stupnju upale kojom se leukociti privlače na mjesto same upale.

Na temelju gore opisanih činjenica postavljena je hipoteza po kojoj bismo jednokratnom primjenom ukupne željene količine lijeka mogli postići visoku koncentraciju lijeka u srednjem uhu. Istraživanja na eksperimentalnim životinjama potvrdila su ovu hipotezu (20, 21).

Učinkovitost liječenja jednokratnom primjenom azitromicina u dozi od 30 mg/kg kod bolesnika dječje dobi s nekomplikiranom upalom srednjeg uha ispitana je u više kliničkih studija (22-24).

**Na temelju rezultata ovih studija u prosincu 2002. godine FDA je odobrila liječenje nekomplikirane upale uha kod djece s navršениh 6 mjeseci života jednokratnom dozom azitromicina u dozi od 30 mg/kg, a lijek je pridodan ostalim antibioticima preporučenim za liječenje akutne nekomplikirane upale srednjeg uha.**

### Akutna komplicirana upala uha

U komplicirane forme akutne upale ubrajamo recidivirajuću i perzistirajuću upalu uha. Recidivirajućom upalom uha nazivamo više od 3 epizode unutar 6 mjeseci ili 4 epizode unutar godinu dana. Perzistirajuća je ona upala čiji simptomi ne regrediraju unutar 72 sata od početka primjene antibiotika ili se tegobe vraćaju unutar 7 dana od početka liječenja. Komplicirane upale uha češće su kod dojenčadi. Prethodna primjena antibiotika, boravak u ustanovama (vrtići, jaslice), prethodno preboljele upale uha, pušenje roditelja, muški spol te sklonost alergijama povećavaju šansu za nastanak bolesti (25, 26).

Stupanj rezistencije bit će veći među uzročnicima komplicirane upale uha u odnosu na uzročnike nekomplikirane upale uha. 80-ih godina prošlog stoljeća dominiraju sojevi *H. influenzae* koji luče beta-laktamazu, a potom se javljaju i sojevi *M. catarrhalis* koji luče beta-laktamazu. Od 90-ih godina prošlog stoljeća raste učestalost sojeva *S. pneumoniae* smanjene osjetljivosti na penicilin.

Malo je kliničkih studija koje ispituju učinak oralno primjenjivih antibiotika u kompliciranim formama

otitisa. Amoksicilin/klavulanska kiselina preporučuje se kao lijek izbora među lijekovima koji se mogu primijeniti u peroralnoj formi (27, 28).

U liječenju kompliciranih upala srednjeg uha kod djece liječenje ceftriaksonom pokazalo se učinkovitim (29, 30).

Azitromicin se u liječenju kompliciranih oblika otitisa najčešće upotrebljavao kao lijek drugog izbora kod osoba alergičnih na beta-laktame. Glavni razlog poštudne primjene azitromicina bile su kliničke studije kojima je dokazana slabija bakteriološka učinkovitost standardne doze azitromicina u liječenju otitisa kod kojih je uzročnik bio *H. influenzae* (31, 32).

Novije eksperimentalne studije pokazale su da su više doze azitromicina učinkovitije u liječenju komplicirane upale uha u odnosu na standardne doze (20, 21, 33). Provedena je i velika dvostruko slijepa randomizirana studija u kojoj su uspoređeni azitromicin (u ukupnoj dozi od 60 mg/kg primijenjenoj tijekom 3 dana) i amoksicilin/klavulanska kiselina (u dozi od 90 mg/kg/dan u 2 doze tijekom 10 dana) (34). Etiologija otitisa dokazana je timpanocentezom. Klinička učinkovitost

i broj nuspojava nisu se razlikovali među grupama, a bolesnici liječeni azitromicinom pokazali su bolju suradljivost.

## Zaključak

1. Ceftriakson primijenjen intramuskularno u dozi od 50 mg/ kg/dan primijenjen tijekom 3 dana pokazao se učinkovit u liječenju akutne komplicirane upale uha.

2. Među lijekovima koji se mogu primijeniti u peroralnoj formi amoksicilin/klavulanska kiselina preporučuje se kao prihvatljiva alternativa.

3. U novim kliničkim pokusima azitromicin primijenjen u dozi od 20 mg/kg/dan tijekom 3 dana pokazao se učinkovitim poput amoksicilin/klavulanske kiseline u dozi od 90 mg/kg/dan u 2 doze tijekom 10 dana.

Dalje kliničke studije definirat će mjesto azitromicina kao lijeka u liječenju kompliciranih upala srednjeg uha kod djece.

## Literatura

- JACOBS RF, ARANDA JV, ESPINOZA GM i sur. Single-dose pharmacokinetics and safety of intravenous azithromycin in pediatric patients [Abstract 189]. U: 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Alexandria VA. Infectious Diseases Society of America, 2003; 1: 62.
- TREADWAY G, PONTANI D. Paediatric safety of azithromycin: worldwide experience. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (Suppl C): 143-9.
- TREADWAY G, REISMAN A. Tolerability of 3-day, once-daily azithromycin suspension versus standard treatments for community-acquired paediatric infectious diseases. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 427-31.
- ITOH Z, SUZUKI T, NAKAYA M, INOUE M, ARAI H, WAKABAYASHI K. Structure-activity relation among macrolide antibiotics in initiation of interdigestive migrating contractions in the canine gastrointestinal tract. *Am J Physiol*. 1985 Mar;248(3 Pt 1):G320-5.
- EQUI A, BALFOUR-LYNN IM, BUSH A, ROSENTHAL M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 28: 978-84.
- SAIMAN L, MARSHALL BC, MAYER-HAMBLETT N i sur. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-56.
- HIPP SJ, O'SHIELDS A, FORDHAM LA, BLATT J, HAMRICK HJ, HENDERSON FW. Multifocal bone marrow involvement in cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5):472-4.
- NAHATA M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (Suppl C): 133-42.
- FOULDS G, HILLIGOSS DM, HENRY EB, GERBER N. The effects of an antacid or cimetidine on the serum concentrations of azithromycin. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 164-7.
- PRINCIPI N, ESPOSITO S. Comparative tolerability of erythromycin and newer macrolide antibacterials in paediatric patients. *Drug Mac* 1999; 20: 25-41.
- KLEIN JO. Otitis media. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 823-33.
- SHIREMAN TI, KELSEY KA. Prescribing patterns and retreatment rates in patients with otitis media. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 303-11.
- HAKANSSON A, CARLSTEDT I, DAVIES J, MOSSBERG AK, SABHARWAL H, SVANBORG C. Aspects on the interaction of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* with human respiratory tract mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S187-91.
- TONG HH, BLUE LE, JAMES MA, CHEN YP, DEMARIA TF. Evaluation of phase variation of nontypeable *Haemophilus influenzae* lipooligosaccharide during nasopharyngeal colonization and development of otitis media in the chinchilla model. *Infect Immun* 2000; 68: 4593-7.
- RYNNEL-DAGOO B, AGREN K. The nasopharynx and the middle ear: inflammatory reactions in middle ear disease. *Vaccine* 2001; 19: S26-31.

16. ROGER G, CARLES P, PANGON B i sur. Management of acute otitis media caused by resistant pneumococci in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 631-8.
17. DOWELL SF, MARCY MS, PHILLIPS WR, GERBER MA, SCHWARTZ B. Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101: 165-71.
18. PRINCIPI N. Multicentre comparative study of the efficacy and safety of azithromycin compared with amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of paediatric patients with otitis media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 669-76.
19. MCLINN S. A multicenter, double blind comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: S20-3.
20. GIRARD AD, CIMOCHOWSKI CR, FAIELLA JA. The comparative activity of azithromycin, macrolides and amoxicillin against streptococci in experimental infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl E):29-37.
21. BABL FE, PELTON SI, LI Z. Experimental acute otitis media due to nontypeable *Haemophilus influenzae*: comparison of high and low azithromycin doses with placebo. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2194-99.
22. ARGUEDAS A, LOAIZA C, PEREZ A, GUTIERREZ A, HERRERA ML, ROTHERMEL CD. A pilot study of single-dose azithromycin *versus* 3-day azithromycin or single-dose ceftriaxone for uncomplicated acute otitis media in children. *Curr Ther Res* 2003; 64 (Suppl A): A16-29.
23. DUNNE MW, KHURANA C, ARGUEDAS A i sur. Efficacy of single dose azithromycin in the treatment of acute otitis media in children receiving a baseline tympanocentesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2663-5.
24. BLOCK, SL, ARRIETA A, SEIBEL M, MCLINN S, EPPES S, MURPHY MJ. Single-dose (30 mg/kg) azithromycin compared with 10-day amoxicillin/clavulanate for the treatment of uncomplicated acute otitis media. *Curr Ther Res* 2003; 64 (Suppl A): A30-42.
25. LANPHEAR BP, BYRD RS, AUINGER P, HALL CB. Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics* 1997; 99: E1.
26. ALHO OP, LAARA E, OJA H. What is the natural history of recurrent acute otitis media in infancy? *J Fam Pract* 1996; 43: 258-64.
27. HOBERMAN A, MARCHANT CD, KAPLAN SL, FELDMAN S. Treatment of acute otitis media consensus recommendations. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41: 373-90.
28. McCRACKEN GH JR. Diagnosis and management of acute otitis media in the urgent care setting. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 413-21.
29. LEIBOVITZ E, PIGLANSKY L, RAIZ S i sur. Bacteriologic efficacy of a three-day intramuscular ceftriaxone regimen in nonresponsive acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1126-31.
30. LEIBOVITZ E, PIGLANSKY L, RAIZ S, PRESS J, LEIBERMAN A, DAGAN R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1040-5.
31. DAGAN R, JOHNSON CE, MCLINN S i sur. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 95-104.
32. DAGAN R, LEIBOVITZ E, FLISS DM i sur. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 43-50.
33. GIRARD AE, GIRARD D, ENGLISH AR i sur. Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1948-54.
34. ARRIETA A, ARGUEDAS A, FERNANDEZ P i sur. High-dose azithromycin vs. high-dose amoxicillin/clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3179-86.