

## Novi pogled na primjenu azitromicina u liječenju spolno prenosivih infekcija

### *New View on Treatment of Sexually Transmitted Diseases with Azithromycin*

**Višnja Škerk,<sup>1</sup> Ivan Krhen,<sup>2</sup> Igor Francetić,<sup>3</sup> Bruno Baršić,<sup>1</sup> Hrvoje Vrčić<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8

<sup>2</sup>Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

<sup>3</sup>Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

<sup>4</sup>Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Petrova 13

**Sažetak** Kliničkom primjenom azitromicina postignut je u svjetskim razmjerima bitan napredak u liječenju spolno prenosivih infekcija. Nakon više od 15 godina njegove kliničke primjene jasno je da u spolno prenosivim infekcijama postoje indikacije u kojima je jednokratna primjena 1,0 g azitromicina nedostatna te se ukupna doza azitromicina mora povisiti na 3 do 4,5 grama, a vrijeme primjene produžiti na 3 do 4 tjedna. Prema rezultatima vlastitih istraživanja i podacima iz literature autori donose preporuke za primjenu azitromicina u različitim spolno prenosivim infekcijama.

**Ključne riječi:** spolno prenosive infekcije, antimikrobno liječenje, azitromicin

**Summary** A significant progress in the treatment of sexually transmitted diseases has been achieved on the global level due to the clinical use of azithromycin. After more than 15 years of its clinical use, it has become evident that there are some indications of sexually transmitted diseases where a single 1.0 g azithromycin dose is insufficient and that the total azithromycin dose should be increased from 3 g to 4.5 g and treatment extended to 3 to 4 weeks. Based on their own research results and literature data, the authors provide recommendations for the use of azithromycin in various sexually transmitted diseases.

**Key words:** sexually transmitted diseases, antimicrobial treatment, azithromycin

Više od 15 godina prošlo je od prve registracije, tada novog, antimikrobnog lijeka – azitromicina. Nakon niza godina istraživanja, otkriven je i proizveden u hrvatskoj tvornici lijekova PLIVA te je u Hrvatskoj prisutan pod zaštićenim imenom Sumamed®. Ispitan je u nizu kontroliranih kliničkih studija, primalo ga je više milijuna bolesnika, pokazao se djelotvoran prema brojnim uzročnicima različitih kliničkih sindroma, razmotrene su i otklonjene predrasude i nedoumice o njegovoj primjeni (1, 2).

Azitromicin je prvi član nove skupine makrolidnih antibiotika nazvanih azalidi. Izvanredne farmakokinet-ske osobine su osnova jednostavnijeg i kratkog do-

ziranja. Kratko se zadržava u serumu i brzo prelazi u tkiva i tjelesne tekućine, gdje postiže visoke i postojane koncentracije djelotvorne nekoliko dana nakon posljednje doze (3).

Azitromicin zadovoljava kriterije propisane od Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za izbor lijeka u liječenju spolno prenosivih infekcija (SPI) uzrokovanih osjetljivim uzročnicima (tablica 1) (4). Učinkovit je kod simptomatskog i asimptomatskog tijeka infekcije, njegova primjena minimalno utječe na način života bolesnika, postoji mala mogućnost slučajnog puštanja uzimanja lijeka, aktivan je na više različitih uzročnika SPI.

Tablica 1. Kriteriji za izbor lijeka u liječenju spolno prenosivih infekcija (4)

1. visoka djelotvornost (najmanje 95% mikrobiološke učinkovitosti),
2. niska cijena,
3. prihvatljiva toksičnost i podnošljivost,
4. mala mogućnost poticanja razvoja rezistencije uzročnika na antimikrobna sredstva,
5. jednostavna primjena,
6. peroralna primjena,
7. mogućnost primjene kod trudnica.

## Spolno prenosive infekcije karakterizirane genitalnim ulkusima

### Tropske spolno prenosive bolesti

*Ulcus molle* (chancroid, šankroid, meki čankir) akutna je, zarazna, spolno prenosiva bolest kože i sluznice spolnih organa čiji je uzročnik *Haemophilus ducreyi*. Očituje se pojavom bolnih vrijedova te gnojnom upalom ingvinalnih limfnih čvorova (5, 6).

Liječenje mekog čankira provodi se prema uputama WHO-a i Centra za kontrolu i prevenciju bolesti SAD-a (CDC) azitromicinom 1x1,0 g p.o. – jednokratno, ceftriaksonom 1x250 mg i.m. – jednokratno, ciprofloksacinom 2x500 mg p.o. – kroz 3 dana ili eritromicinom 4x500 mg p.o. –7 dana (4, 9).

*Donovanosis* (granuloma inguinale, granuloma venereum) spolno je prenosiva, progresivna bolest kože spolnih organa uzrokovana intracelularnom bakterijom *Calymatobacterium granulomatis*. Klinički se očituje početnom promjenom u obliku bezbolnog čvorića crvene boje poput svježeg mesa koja postupno raste u baršunastu, granuliranu, ulcerirajuću tvorbu neugodna mirisa, uzdignutu iznad razine okolne kože koja se širi *per kontinuitatem* i autoinokulacijom. Limfadenopatija je odsutna (5, 6).

Liječenje donovanoze provodi se prema uputama CDC-a doksiciklinom (Hiramycin®, PLIVA) 2x100 mg p.o. – 3 tjedna, trimetoprim sulfametoksazolom (Sinersul® forte, PLIVA) 2x960 mg p.o. – kroz 3 tjedna, ciprofloksacinom (Cipromed®, PLIVA) 2x750 mg p.o. – 3 tjedna, eritromicinom 4x500 mg p.o. – 3 tjedna te azitromicinom 1x1,0 g p.o. 1 x na tjedan – 3 tjedna. (7) Prema uputama WHO-a liječenje traje dok sve lezije kompletno ne epiteliziraju, daju se identični lijekovi u identičnim dozama kao što preporučuje CDC. Azitromicin se međutim prvi dan daje u dozi 1x1,0 g p.o., a zatim svaki dan 1x500 mg p.o. dok sve lezije kompletno ne epiteliziraju (4).

*Lymphogranuloma venereum* (lymphogranuloma inguinale, lymphopathia venerea) spolno je prenosiva bolest koju uzrokuju  $L_1L_2L_3$  imunotipovi *Chlamidiae trachomatis*. Klinički se očituje prolaznom primarnom lezijom nakon koje nastanu limfadenitis i limfangitis uz moguće teške lokalne komplikacije kao što su opstrukcije limfnih žila, edem, ulceracije i fistularne formacije, velike polipozne tvorbe, elefantijaza spolovila, strikture rektuma i drugo (5, 6).

Bolesnici s limfogranuloma venereum liječe se prema uputama CDC-a i WHO-a doksiciklinom 2x100 mg p.o. – 21 dan, eritromicinom 4x500 mg p.o. – 21 dan ili tetraciklinom 4x500 mg p.o. – 21 dan. WHO preporučuje identične lijekove u identičnim dozama tijekom 14 dana. U smjernicama CDC-a iz 1998. godine preporučivao se već azitromicin bez određivanja doze, dok se 2002. preporučuje azitromicin u dozi 1x1,0 g p.o. jedanput na tjedan tijekom 3 tjedna (7, 8).

U posljednjih 5 godina nije zabilježen ni jedan slučaj tropske spolno prenosive bolesti u Hrvatskoj (9).

### Sifilis

Sifilis (lues) kronična je zarazna bolest uzrokovana spirohetom *Treponema pallidum*. Bolest se najčešće prenosi spolnim kontaktom, rjeđe transplacentarno od zaražene majke na plod, a danas iznimno rijetko transfuzijom ili slučajnom inokulacijom. Zahvaća različita tkiva i organske sustave. Dijeli se na stečeni i kongenitalni sifilis. Stečeni sifilis dijeli se na rani i kasni. Sifilis karakterizira stupnjeviti klinički tijek i dugi niz godina latencije (5, 6).

Rani sifilis obuhvaća primarni, sekundarni i rani latentni sifilis. Prema CDC-u trajanje ovog stadija je do godinu dana nakon infekcije, dok je prema WHO trajanje ovog stadija do dvije godine nakon infekcije (4, 7). Pojam kasnog sifilisa obuhvaća kasni stadij latencije i tercijarni sifilis. U Hrvatskoj je 2003. godine registrirano 18 novodijagnosticiranih bolesnika, a u 2004. godini bilo je 46 novodijagnosticiranih bolesnika sa sifilisom (9). Sifilis se prema uputama CDC-a i WHO-a liječi penicilinom, a kod osoba preosjetljivih na penicilin preporučuje se desenzibilizacija (4, 7). Primarni, sekundarni i rani latentni sifilis liječe se jednokratnom terapijom od 2,4 milijuna jedinica benzatin penicilina intramuskularno. Kasni latentni sifilis i tercijarni sifilis liječe se ukupnom dozom od 7,2 milijuna jedinica benzatin penicilina podijeljeno u tri doze od 2,4 milijuna jedinica, a svaka se doza daje jedanput na tjedan (4, 7, 8). WHO kao alternativnu terapiju preporučuje doksiciklin 2x100 mg p.o., tetraciklin 4x500 mg p.o. ili eritromicin 4x500 mg p.o., i to za rani sifilis 14 dana, a za kasni latentni sifilis 30 dana (4). Kod trudnica s neliječenim ranim sifilisom u 70-100% slučajeva dolazi do infekcije ploda (4). Kod preosjetljivosti na penicilin preporučuje se ponajviše provesti desenzibilizaciju trudnica, a u obzir dolazi azitromicin 1x500 mg p.o. na dan tijekom 10 dana (10, 11).

## Spolno prenosive infekcije koje se manifestiraju uretritisom i cervicitisom

Azitromicin primijenjen u dozi 1x1,0 g p.o. je prema vodećim svjetskim smjericama za liječenje spolno prenosivih infekcija terapija prvog izbora u liječenju akutnoga negonokoknog uretritisa/cervicitisa (4, 7, 11). Azitromicin se u tih bolesnika pokazao jednako učinkovit kao doksiciklin primijenjen u dozi 2x100 mg p.o. tijekom 7 dana (12-15). Klinička praksa potvrđena kliničkim ispitivanjima pokazala je međutim da u 5-13% bolesnika s negonokoknim uretritisom/cervicitisom dolazi do rane rekurencije infekcije uzrokovane klamidijom *trachomatis* (15-19). Mala je vjerojatnost da je tomu razlog razvoj antimikrobne rezistencije te se smatra da je za manji dio neizliječenih bolesnika odgovorna reinfekcija, a za veći dio perzistentna klamidijaska infekcija (15-20).

Pod perzistencijom razumijevamo takvo stanje infekcije u kojem organizam domaćina nije u stanju osloboditi se mikroorganizma, što s vremenom dovodi do trajnoga štetnog djelovanja. Od posebne je važnosti rad M. Gomberga iz Centralnoga znanstvenoistraživačkog kožno-veneričkog instituta u Moskvi u kojem su razmotreni različiti aspekti perzistencije klamidijske infekcije, uključujući njezinu morfološku karakteristiku, dijagnostiku, patogenezu i terapiju te je dokazano kliničko značenje perzistencije (16). U radu se nadalje iznose podaci vlastitih istraživanja 468 bolesnika te indirektni anamnestički, klinički i epidemiološki pokazatelji postojanja perzistentne klamidijske infekcije, a to su: trajanje infekcije duže od dva mjeseca ili neodređeno trajanje, prethodne epizode urogenitalne klamidijske infekcije u anamnezi, neučinkovitost prethodno provedene terapije klamidijske infekcije, uporaba antibiotika neučinkovitih na klamidiju i insuficijencija imunskog sustava. Eradikacija običnih formi klamidije kod adekvatno odabrane terapije ne predstavlja posebnu teškoću, dok su kod liječenja perzistentne infekcije takve teškoće dosta česte, što je povezano sa stanjem bolesnika kod kojih je infekcija dulje vrijeme prisutna u organizmu, a i sa samim mikroorganizmom koji trpi stalan pritisak od imunskog sustava čovjeka. Uzimajući u obzir ranija saznanja da peroralno uzimanje 1,0 g azitromicina rezultira visokim koncentracijama lijeka u tkivu maternice i prostate, tj. na mjestu infekcije, premašujući minimalnu inhibitornu koncentraciju za *C. trachomatis* (0,025 µg/mL) najmanje 7 dana, Gomberg i suradnici predložili su intermitentnu primjenu azitromicina per os 1,0 g na tjedan (ukupno 3,0 g): 1., 7. i 14. dan, a rezultati su pokazali da je bakteriološko izlječenje (eradikacija) kod korištenja ove sheme 96% (16).

Tijekom godine 1997. (od 1. 1. do 31. 12. 1997.) u Ambulanti za urogenitalne infekcije u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu liječili smo 85

bolesnika s dokazanom klamidijom (u 65 simptomatskom, u 20 asimptomatskom) donjeg dijela urogenitalnog trakta koji su liječeni azitromicinom u dozi 1x1,0 g jednokratno ili doksiciklinom 2x100 mg tijekom 7 dana. Bakteriološko izlječenje u 65 bolesnika s uretritisom, uretralnim sindromom ili s cervicitisom bilo je 90,8%, a bakteriološko izlječenje u 20 asimptomatskih inficiranih osoba bilo je 65%, što je značajno niže ( $p=0,0145$ ). U 13 liječenih asimptomatskih inficiranih žena eradikacija je bila 69,2%, a u 7 muškaraca 57,1% (21). Dokaz prisutnosti *C. trachomatis* u asimptomatskih osoba otkriva potencijalni izvor spolno prenosive infekcije, ali i osobu koju je zbog moguće progresije klamidijske infekcije i prijetućih komplikacija potrebno liječiti. Adekvatna antimikrobna terapijska shema akutnoga klamidijaskog uretritisa, cervicitisa i uretralnog sindroma i liječenja asimptomatske infekcije donjeg dijela urogenitalnog trakta, prema rezultatima ovog ispitivanja, nije jednaka (21). Empirijsko liječenje asimptomatskih partnera bolesnika sa simptomatskim klamidijaskim infekcijama bez prethodno učinjene pretrage za dokaz prisutnosti *C. trachomatis* i bez namjere za kasnije praćenje djelotvornosti provedenog antimikrobnog liječenja čini nam se ekonomično i jednostavno. Rezultati analize djelotvornosti različitih antimikrobnih shema liječenja asimptomatskih osoba obaju spolova na većem broju ispitanika pokazat će treba li ovu sadašnju shemu liječenja asimptomatski inficiranih osoba (1 g azitromicina jednokratno ili 2x100 mg doksiciklina 7 dana) mijenjati.

U razdoblju od 1. 1. do 31. 12. 1999. godine u Ambulanti za urogenitalne infekcije u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu ispitali smo utjecaj duljine prisutnosti kliničkih simptoma u bolesnicima s akutnim klamidijaskim uretralnim sindromom na djelotvornost provedenog liječenja azitromicinom i doksiciklinom (22). Ispitivana je 151 bolesnica s akutnim uretralnim sindromom uzrokovanim *C. trachomatis*. Najprije su bolesnice podijeljene u dvije grupe, one u kojih su klinički simptomi bili prisutni manje od 3 tjedna do početka antimikrobnog liječenja (75 bolesnica) i one u kojih su klinički simptomi trajali 3 tjedna ili duže prije početka antimikrobnog liječenja (76 bolesnica). Zatim su bolesnice randomizacijom dalje podijeljene u još po dvije dodatne grupe (38+38+38+37 bolesnica) te su primale peroralno azitromicin 1x1,0 g jednokratno ili 6 dana u dozi 1x500 mg na dan, ili doksiciklin 2x100 mg 7 dana, odnosno 14 dana. Klinička i bakteriološka djelotvornost provedenog liječenja ocijenjena je 3 tjedna nakon završetka liječenja. U grupi bolesnica u kojih su simptomi trajali 3 tjedna ili duže prije početka liječenja, eradikacija i kliničko izlječenje bili su značajno viši ako je azitromicin primjenjivan 6 dana u dozi 1x500 mg nego u bolesnicima koje su primile 1x1,0 g jednokratno ( $p<0,01$ ), odnosno u bolesnicima u kojih je doksiciklin primjenjivan u dozi 2x100 mg tijekom 14 dana nego u bolesnicima u kojih je terapija doksiciklinom provedena 7 dana ( $p<0,05$ ) (22).

Slični rezultati dobiveni su ispitivanjem utjecaja duljine prisutnosti kliničkih simptoma u bolesnica s akutnim uretralnim sindromom uzrokovanim *Ureaplasma urealyticum* na djelotvornost liječenja azitromicinom i doksiciklinom (23).

Rekurentni i perzistentni uretritis liječi se prema uputama CDC-a i WHO-a kombinacijom metronidazola i eritromicina te se primjenjuje metronidazol 1x2,0 g jednokratno plus eritromicin (eritromicinska baza) 4x500 mg/14 dana. Naš je stav da rekurentni i perzistentni uretritis žene treba liječiti metronidazolom 1x2,0 g jednokratno plus još ukupno 3,0 g azitromicina, i to 1x1,0 g, 1., 7. i 14. dan, a rekurentni i perzistentni uretritis muškarca treba liječiti metronidazolom 3x500 mg tijekom 15 dana plus još ukupno 3,0 g azitromicina, i to 1x1,0 g, 1., 7. i 14. dan. Potreba 15-dnevnog liječenja metronidazolom proizlazi iz vjerojatno istodobno prisutnog oligosimptomatskog prostatitisa uzrokovanog vaginalnim trihomonomom (24).

## *Zdjelična upalna bolest*

Zdjelična upalna bolest klinički je sindrom povezan s uzlaznim širenjem mikroorganizama iz rodnice (25). Uključuje endometritis, salpingitis, pelveoperitonitis te tuboovarijalni apsces. Infekcija je često polimikrobna. *C. trachomatis* ima važnu ulogu u etiologiji zdjelične upalne bolesti i najvažniji je uzrok sprečivog infertiliteta (15). Dijagnoza zdjelične upalne bolesti uzrokovane *C. trachomatis* postavlja se teško jer klinički simptomi nisu specifični, često su duže vrijeme blagi ili odsutni, da bi kasnije došlo do razvoja simptoma bolesti i komplikacija. I CDC i WHO preporučuju 14-dnevno liječenje zdjelične upalne bolesti (4, 7). Započinje se parenteralnom terapijom koja se 24 sata nakon kliničkog poboljšanja zamjenjuje peroralnom. Kombinacija prvog izbora je ceftriakson, cefotetan ili cefoksitin (cefotetan i cefoksitin nisu registrirani u Hrvatskoj) intramuskularno plus doksiciklin, ili klindamicin plus gentamicin, ili ofloksacin (ili levofloksacin) plus metronidazol, ili ampicilin/sulbaktam plus doksiciklin. Oralna terapija zdjelične upalne bolesti preporučena od CDC-a i WHO-a uključuje kombinaciju ofloksacin (ili levofloksacin) plus metronidazol ili ceftriakson i.m. jednokratno plus doksiciklin i metronidazol peroralno. Interesantno je da ni CDC ni WHO u svoje smjernice za liječenje zdjelične upalne bolesti nisu uvrstile azitromicin. Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) je izrazito aktivan protiv *C. trachomatis*, a mikrobiološke, farmakokinetičke i farmakodinamske osobitosti omogućuju njegovu široku primjenu (26-28). Intravenski azitromicin je u Republici Hrvatskoj registriran za liječenje zdjelične upalne bolesti (29).

Djelotvornost i podnošljivost azitromicina (Sumamed®, PLIVA) u liječenju zdjelične upalne bolesti ispitivana je u svijetu, a i u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (30, 31). Azitromicin se u različitim medicinskim ustanovama Hrvatske

primjenjuje prema lokalnim smjernicama liječenja: 1x1,0 g p.o. tijekom 3 dana, 1x1,0 g p.o. 1., 7. i 14. dan, 1x500 mg p.o. prva 3 dana u tjednu tijekom 3 tjedna, ili prema uputi za uporabu lijeka: 1x500 mg u i.v. infuziji tijekom 1-2 dana, a zatim 250 mg p.o. do ukupno 7 dana liječenja (16, 25, 29-32).

## *Prostatitis*

Sindrom prostatitisa čest je klinički entitet i naziv za niz poremećaja funkcije prostate. Klinički se očituje simptomima donjeg dijela urogenitalnog trakta i perineuma, odnosno uretralnim simptomima, prostatičkim simptomima, seksualnim poremećajima i drugim simptomima kao što su umor, glavobolja, supfebrilnost i drugi (33). Naziv prostatitis označava upalu, a u sindromu prostatitisa nalazimo ga kao akutni bakterijski prostatitis, kronični bakterijski prostatitis, upalni oblik sindroma kronične boli u zdjelici i asimptomatski upalni prostatitis. *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* mogu biti uzročnici svih oblika prostatitisa, prenose se spolnim putem te se stoga i prostatitis uzrokovan tim uzročnicima razvrstava u spolno prenosive bolesti i infekcije (34).

Od početka 1999. godine do danas kao dio triju znanstvenoistraživačkih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa (Urogenitalne infekcije uzrokovane Klamidijom trachomatis – 143004, Etiologija i liječenje kroničnog prostatitisa – 0108149, Kliničko značenje urogenitalnih mikoplazmi – 0143003), prospektivno istražujemo sindrom prostatitisa.

U prospektivnim, komparativnim, randomiziranim studijama istražili smo djelotvornost i podnošljivost različitih terapijskih shema u liječenju kronične infekcije prostate uzrokovane *C. trachomatis* i *U. urealyticum*.

U liječenju kronične klamidijske infekcije prostate uspoređivali smo djelotvornost pulsne primjene azitromicina primijenjenog u dozi 1,0 ili 1,5 g na tjedan tijekom 4 i 3 tjedna u usporedbi s doksiciklinom i ciprofloksacinom primijenjenim u standardnim dozama za kronični prostatitis u identičnom razdoblju (35, 36). Također smo usporedno ispitivali djelotvornost pulsne terapije azitromicinom primijenjenim u dozi 1,5 g na tjedan tijekom 3 ili 4 tjedna, dakle djelotvornost ukupne doze azitromicina od 4,5 i 6,0 g (37). Kada je azitromicin primijenjen u ukupnoj dozi od 4,5 g, odnosno 6,0 g, bolesnici su ga primali kao trodnevnu terapiju 1x500 mg na tjedan tijekom 3, odnosno 4 tjedna (35, 37, 38). Kada je azitromicin primijenjen u ukupnoj dozi od 4,0 g, bolesnici su ga primali kao jednokratnu jednodnevnu terapiju 1x1,0 g na tjedan tijekom 4 tjedna (36). Usporedbom kliničke (72%, 70% i 72%) i bakteriološke (79%, 80% i 81%) djelotvornosti svih ukupnih doza azitromicina pokazalo se da je u liječenju kronične infekcije prostate uzrokovane *C. trachomatis* jednako učinkovita bila primjena 4,0, 4,5 i 6,0 g azitromicina (35, 38).



U liječenju bolesnika s kroničnom infekcijom prostate uzrokovanom ureaplazmom urealitikum usporedno smo ispitivali djelotvornost 4,5 g azitromicina primijenjenog u trodnevnoj dozi 1x500 mg na tjedan tijekom 3 tjedna i doksiciklina primijenjenog u dozi 2x100 mg u istom razdoblju. Klinička (69%, 68%) i bakteriološka (78%, 74%) djelotvornost u obje grupe bolesnika nisu se statistički razlikovale (39).

## Reaktivni artritis i Reiterov sindrom

Reaktivni artritis je nepurulentni artritis koji nastaje kao imunosno posredovan upalni odgovor na infekciju na nekome drugome mjestu u tijelu u određenom vremenskom razmaku (15).

Ubraja se u skupinu seronegativnih spondartropatija povezanih s HLAB27. Najčešći povod nastanku reaktivnog artritisa su urogenitalne spolno prenosive infekcije i intestinalne infekcije pa se govori o postveneričnom i postenteritičnom obliku reaktivnog artritisa. Reiterov sindrom ubraja se u skupinu reaktivnih artritisa, a čine ga uretritis, artritis i konjunktivitis.

U oko 70% muškaraca s akutnim Reiterovim sindromom može se iz uretre izolirati *C. trachomatis*. U serumu i sinovijalnoj tekućini bolesnika s Reiterovim sindromom nastalim nakon klamidijškog uretritisa dokazuju se protutijela na *C. trachomatis* i na klamidijški HSP60. Činjenice da se elektronskom mikroskopijom, imunocitokemijski, molekularnom hibridizacijom i amplifikacijskim tehnikama u sinoviji bolesnika s Reiterovim sindromom može dokazati *C. trachomatis* pokazuju da klamidija perzistira u sinoviji tih bolesnika (15, 40).

Tablica 2. Preporuke za primjenu azitromicina u spolno prenosivim infekcijama

Indikacija	Azitromicin doza i duljina liječenja
akutni negonokokni uretritis/cervicitis asimptomatski seksualni partneri	1 x 1,0 g jednokratno
perzistentna klamidijška infekcija rekurentni i perzistentni uretritis *	1 x 1,0 g na tjedan/3 tjedna (ukupno 3,0 g)
zdjelična upalna bolest **	1 x 1,0 g – 3 dana za redom ili 1 x 500 mg – 3 dana u tjednu/3 tjedna (ukupno 4,5 g) ili 1 x 1,0 g na tjedan/3 tjedna (ukupno 3,0 g)
prostatitis akutni, kronični, asimptomatski ( <i>C. trachomatis</i> , <i>U. urealyticum</i> )	1 x 500 mg – 3 dana u tjednu/3 tjedna (ukupno 4,5 g) ili 1 x 1,0 g na tjedan/4 tjedna (ukupno 4,0 g)
postvenerični reaktivni artritis i Reiterov sindrom posredovan <i>C. trachomatis</i>	1 x 1,0 g na tjedan/3 tjedna (ukupno 3,0 g)

\* Plus metronidazol (4, 7)

\*\* Plus metronidazol plus betalaktam ili aminoglikozid (4, 7).

Prema uputi o lijeku azitromicin se u terapiji zdjelične upalne bolesti primjenjuje u dozi od 500 mg u i.v. infuziji tijekom 1-2 dana, a nakon toga 250 mg peroralno 1x na dan do 7 dana liječenja.

Tromjesečna i četveromjesečna primjena tetraciklina dovela je do skraćenja artralgijske i otoka zglobova, odnosno do skraćenja trajanja reaktivnog artritisa u bolesnika s postveneričnim klamidijškim artritismom (41, 42). Do relapsa artritisa došlo je značajno rjeđe u bolesnika koji su liječeni antiklamidijškim antibioticima nego u onih liječenih penicilinom i u bolesnika koji nisu primili antimikrobne lijekove (43).

U dvostruko slijepoj studiji kontroliranoj placebom ispitivanjem 152-ju bolesnika s reaktivnim artritismom uspoređivana je djelotvornost jednodnevne i 13-tjedne primjene 1,0 g azitromicina na tjedan. Dokazano je da prolongirana terapija azitromicinom ne utječe na tijek reaktivnog artritisa (44). Nedostatak ovog ispitivanja je, međutim, što je samo u 12 od 130 bolesnika ispitivanih na klamidiju testom lančane reakcije ligazom u mokraći dokazana *C. trachomatis*.

## Zaključak

Kliničkom primjenom azitromicina postignut je u svjetskim razmjerima korjenit napredak u liječenju spolno prenosivih infekcija. Nakon više od 15 godina njegove kliničke primjene jasno je da u spolno prenosivim infekcijama postoje indikacije u kojima je jednokratna primjena od 1,0 g azitromicina nedostatna te se doza i duljina primjene moraju mijenjati. Prema podacima iz literature i rezultatima vlastitih istraživanja donosimo svoje preporuke za primjenu azitromicina u liječenju spolno prenosivih infekcija (tablica 2).

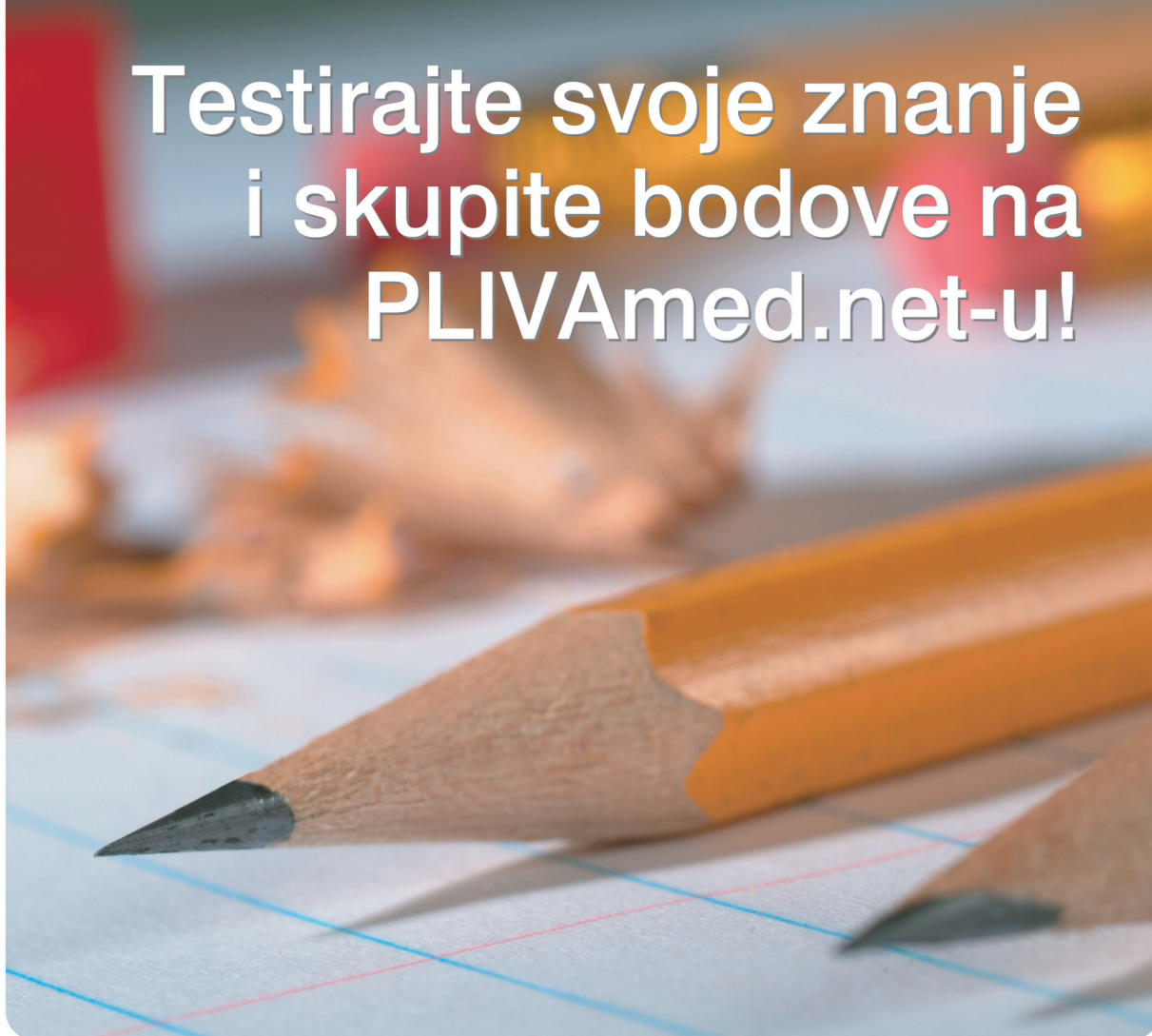
Daljnja klinička primjena azitromicina i vrijeme pokazat će koliko su ove preporuke dobre i općeprihvatljive i treba li ih ponovno nadopunjavati i mijenjati.

## Literatura

1. PLIVA d.d. Sumamed®, azitromicin. Monografija. Zagreb 1994
2. FRANČETIĆ I. Azitromicin – 10 godina od prve registracije – ponos i predrasude. *Pharmaca* 1999;37:149-58.
3. BRYSKIER A, BUTZLER JP. Macrolides. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ. (ur.) Antibiotic and chemotherapy. Edinburg Churchill Livingstone 2003:310-25.
4. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infection. Geneva: WHO;2003.
5. Spolno prenosive bolesti. The Merck Manual of diagnostic and therapy. 17. izd. Split: Placebo, 2000:1433-53.
6. LIPOZENČIĆ J. ur. Spolno prenosive bolesti i infekcije. Zagreb: Medicinska naklada 2003.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 2002;51 (RR-6)
8. Center for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998;47 (RR-1):49-59.
9. Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti. Hrvatski zavod za javno zdravstvo
10. Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za dijagnostiku sifilisa i lajmske bolesti. Postupnik za dijagnostiku i terapiju sifilisa. Zagreb, 2004.
11. California STD treatment guidelines for adults and adolescents 2004. [WWW.stdhivtraining.org](http://WWW.stdhivtraining.org)
12. STAMM WE, HICKS CB, MARTIN DH i sur. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: A randomized double-blind study. *JAMA* 1995;274:545-9.
13. MARTIN DH, MROZKOWSKI TF, DALU ZA i sur. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. *N Engl J Med*, 1992;327:921-5.
14. SCHOENWALD S, ŠKERK V, VINCE A, STRUGAR J. Kliničko ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti azitromicina u bolesnika s klamidijским cervicitisom/uretritisom. *Pharmaca* 1997;36:59-66.
15. STAMM WE, JONES RB, BATTEIGER BE. *Chlamydia trachomatis* (trachoma, perinatal infections, lymphogranuloma venereum, and other genital infections). U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (ur.) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. USA: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005:2239-55.
16. GOMBERG M. Perzistentna klamidijaska infekcija, *Medicus*. 2003;12:179-88.
17. SCHACHLER J. *Chlamydia*. U: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR. (ur.) Infectious diseases. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004:1865-74.
18. HILLIS SD, COLES B, LITCHFIELD B i sur. Doxycycline and azithromycin for prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women: A useeffectiveness study in public health settings. *Sex Transm Dis* 1998;25:5-11.
19. FORTENBERRY JD, BRIZENDINE EJ, KATZ BP i sur. Subsequent STDs among adolescent women with *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* or *T. vaginalis*. *Sex Transm Dis* 1999;26:26-32.
20. STAMM WE, GEISLER WM, SUCHLAND RJ. Assessment of antimicrobial resistance in *C. trachomatis* strains associated with treatment failure or some strain recurrence. U: Schachler J, Christiansen G, Clarke IN i sur. (ur.) Chlamydial infections, proceedings of the tenth international Chlamydial symposium, San Francisco; 2002.
21. ŠKERK V, SCHOENWALD S, BARŠIĆ B i sur. *Chlamydia trachomatis* in urogenital infections. *Pharmaca* 1999;37:75-86.
22. ŠKERK V, SCHOENWALD S, STRAPAČ Z i sur. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by *Chlamydia trachomatis* treated with azithromycin or doxycycline. *J Chemother* 2001;13:176-81.
23. ŠKERK V, SCHOENWALD S, STRAPAČ Z i sur. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by *Ureaplasma urealyticum* treated with azithromycin or doxycycline. *J Chemother* 2000;12:533-5.
24. ŠKERK V, SCHOENWALD S, GRANIĆ J i sur. Chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis* – diagnosis and treatment. *J. Chemother* 2004;14:537-8.
25. VRČIĆ H. Zdjelična upalna bolest. *Medicus* 2003;12:189-92.
26. RAULSTON JE. Pharmacokinetics of azithromycin and erythromycin in human endometrial epithelial cells and in cells infected with *Chlamydia trachomatis*. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:765-76.
27. PAUL TR, KNIGHT ST, RAULSTON JE, WYRICK PB. Delivery of azithromycin to *Chlamydia trachomatis* – infected polarized human endometrial epithelial cells by polymorphonuclear leucocytes. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:623-30.
28. AMSDEN GW, NAFZIGER AN, FOULDS G. Pharmacokinetics in serum and leukocyte exposures of oral azithromycin, 1,500 mg miligrams, given over 3- or 5-day period in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:163-5.
29. Uputa o uporabi lijeka
30. BEVAN CD, RIDGWAY GL, ROTHERMEL CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J International Medical Research* 2003;31:45-54
31. ŠKERK V, PUNTARIĆ A, BEGOVAC J i sur. Komparativno ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti intravenoznog azitromicina i intravenoznog i oralnog azitromicina u liječenju upalne bolesti male zdjelice uzrokovane klamidijom trachomatis. *Infektol Glasn* 2003;23:125-8.
32. Mr. sc. DENI KARELOVIĆ, dr. med., specijalist ginekologije i opstetricije. Klinika za ženske bolesti i porode, Klinička bolnica Split, usmeno priopćenje.
33. NABER KG, WEIDNER W. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Cohen J, Powderly WG. (ur.) *Infection diseases*. Edinburg: Mosby, 2004: 745-50.
34. ŠKERK V, KRHEN I, SCHOENWALD S i sur. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:53-56
35. ŠKERK V, SCHOENWALD 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.
36. ŠKERK V, KRHEN I, LISIĆ M i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. Int J Antimicrob Agents 2004;24:188-91.
  37. 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
  38. ŠKERK V, SCHOENWALD S, KRHEN I i sur. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. J Chemother 2001;13:664-5.
  39. ŠKERK V, MAREKOVIĆ I, MARKOVINOVIĆ L i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. Chemotherapy 2005. – u tisku
  40. GERARD HC, BRANIGAN PJ, SCHUMACHER HR JR, HUDSON AP. Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. J Rheumatol 1998;25:734-42.
  41. LAUHIO A, LEIRISALO-REPO M, LÄHDEVIRTA J i sur. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to *Chlamydia arthritis*. Arthritis Rheum 1991;34:6-14.
  42. WALLENHAUPT J, HAMMER M, POTT HG, ZEIDLER H. A double-blind placebo controlled comparison of 2 weeks versus 4 months treatment with doxycycline in chlamydia-induced arthritis. Arthritis Rheum 1997;40: S 143.
  43. BARDIN T, ENEL C, CORNELIS F i sur. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. Arthritis Rheum. 1992;35:190-4.
  44. KVIEN TK, GASTON JSH, BARDIN T i sur. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. Ann Rheum Dis 2004;63:1113-9.

# Testirajte svoje znanje i skupite bodove na PLIVAmед.net-u!



Besplatni on-line testovi na portalu PLIVAmед.net s kojima možete skupiti bodove.

Pristupite li on-line testu i odgovorite li točno na 60% pitanja dobit ćete **5 bodova** prema Pravilniku Komore.

Svi odgovori mogu se pronaći u izdvojenim stručnim člancima objavljenim na stranicama [www.PLIVAmед.net](http://www.PLIVAmед.net).

Rezultate, kao i upute o daljnjim postupcima, sudionici će dobiti putem e-maila.



PLIVA med.net

RECEPT STRUČNOG USAVRŠAVANJA!