

## Pharma forum Brač, 10 - 13. listopada 2001.

**Artur Banaszak, Jadranka Strugar**

*Medicinski poslovi*

*PLIVA d.d.*

*10000 Zagreb, Vukovarska 49*

U Supetru na Braču PLIVA je organizirala međunarodni sastanak infektologa, pulmologa i mikrobiologa posvećen respiratornim infekcijama. Sudjelovalo je 120 specijalista iz Hrvatske, Slovenije, Makedonije, Bosne i Hercegovine, Slovačke, Rusije, Ukrajine, Poljske. Radni dio skupa održavao se tijekom dva dana u tri dijela.

Prvi dio programa bio je posvećen problemu porasta antimikrobne rezistencije u sklopu kojeg su održana ova predavanja:

1. Makrolidi nove generacije (prof. dr. S. Schönwald)
2. Postoje li razlike među makrolidima? (prof. dr. M. Marolt-Gomišček)
3. Farmakokinetika i farmakodinamika kao faktori predviđanja kliničke učinkovitosti (prof. dr. I. Francetić)
4. Makrolidi: mehanizmi rezistencije-trenutna situacija u Sloveniji (dr. V. Tomič)
5. Problem rezistencije u Rusiji (prof. S. Sidorenko)
6. Promjena osjetljivosti *S. pyogenes* na makrolide - znači li to i promjenu kliničke učinkovitosti (dr. P. Jarčuška)
7. Porast primjene makrolida u Slovačkoj ne korelira s porastom razvoja rezistencije (prof. V. Krčmery)

Prof. Schönwald iznio je pregled najranijih kliničkih iskustava sa Sumamedom iz kojih je proizašao drugačiji način doziranja u odnosu na tadašnju kliničku praksu. Uvodi se znatno kraće doziranje (prvo tijekom pet, a u kasnijim istraživanjima kroz tri dana), i to samo jedne doze dan. Svoje je izlaganje prof. Schönwald završio podacima iz novijih kliničkih ispitivanja koji otvaraju nove mogućnosti terapije Sumamedom (prostatitis, liječenje pneumonija jednokratnom primjenom azitromicina u dozi od 1,5 g). Razlike u djelotvornosti in vitro, kliničkoj učinkovitosti, podnošljivosti i interakcijama s drugim lijekovima unutar skupine makrolida prikazala je u svom predavanju prof. Marolt-Gomišček. Prema navedenim podacima vidljivo je da je azitromicin antibiotik proširenog antibakterijskog spektra u odnosu na eritromicin, vrlo dobro podnošljiv, lijek visokih tkivnih koncentracija koji u odnosu na novije makrolide posjeduje vrlo nizak potencijal za interakcije drugim lijekovima. Prof. Francetić objasnio je odmak od tradicionalnog načina prosuđivanja djelotvornosti antibiotika koji se

temeljio isključivo na djelotvornosti in vitro (minimalna inhibitorna koncentracija, MIK) te koncentraciji lijeka u serumu. Danas se smatra da je presudni faktor prema kojem se može prognozirati klinička djelotvornost antibiotika odnos farmakokinetike i farmakodinamike. Tako je nastala podjela na dvije osnovne skupine: antibiotici čija je djelotvornost determinirana vremenom u kojem je bakterija izložena lijeku (time dependent) i antibiotici čija je djelotvornost ovisi o koncentraciji lijeka iznad MIK-a. Azitromicin spada u skupinu "time dependent" antibiotika, no važno je napomenuti da koncentracije azitromicina u inficiranim tkivima znatno premašuju MIK-ove za najčešće respiratorne patogene što mu omogućava izuzetno dobru kliničku djelotvornost. Dr. Tomič govorila je o mehanizmima rezistencije te podacima o antimikrobnoj rezistenciji u Sloveniji. Navedeni podaci upućuju na postojanje korelacije između porasta potrošnje makrolida i porasta rezistencije iz čega je proizašao zaključak da je nužno potreban racionalan pristup u terapiji infekcija. Treba izabrati odgovarajući antibiotik ovisno o indikaciji i doznom režimu (farmakokinetičkim i farmakodinamskim karakteristikama) vodeći računa o valjanim smjernicama za antibiotsku terapiju. Smjernice trebaju biti utemeljene na rezultatima kontroliranih kliničkih pokusa te lokalnim podacima o rezistenciji. Prof. Krčmery iznio je posve različita iskustva ispitivača u Slovačkoj koja dakle nisu dokazala korelaciju između povećanja potrošnje antibiotika i razvoja rezistencije. Prema njegovu mišljenju to znatno otežava predviđanje daljnjeg razvoja antimikrobne rezistencije i zahtijeva neprestano praćenje situacije na lokalnoj razini. U Rusiji trenutno rezistencija ne predstavlja važniji problem, no prof. Sidorenko također smatra da je vrlo teško pretpostaviti što će se u budućnosti događati s rezistencijom bakterija. U svom zaključku prof. Sidorenko ističe da je upitno u kojoj mjeri rezistencija in vitro zaista utječe na klinički ishod, s obzirom na to da su rezultati u praksi vrlo često kontradiktorni. Upravo takav primjer ne podudaranja laboratorijskih rezultata i kliničkog uspjeha prikazao je dr. Jarčuška iz Slovačke. Unatoč očitu porastu rezistencije na *S. pyogenes* u Slovačkoj, djelotvornost makrolida u liječenju tonzilofaringitisa ostala je nepromijenjena tijekom zadnjih pet godina. Drugi dio Pharma Forum-a bio je posvećen respiratornim infekcijama:

1. Dijagnostički i terapijski algoritam u liječenju izvanbolnički stečenih pneumonija u Sloveniji (dr. R. Eržen)

2. Atipične pneumonije s posebnim osvrtom na ulogu legionele (prof. I. Kuzman)
3. Uloga *C. pneumoniae* u infekcijama donjeg respiratornog trakta u odraslih (dr. I. Kondova)
4. Uloga "atipičnih" respiratornih patogena u opstruktivnoj bolesti dišnih putova (prof. E. Mušič)

Dr. Eržen je pokazao da je u Sloveniji uvođenjem algoritma za liječenje izvanbolnički stečenih pneumonija smanjen očekivani smrtni ishod, te da se rezistencija na antibiotike još uvijek održava na relativno niskoj razini. Navedene činjenice potvrđuju opravdanost potrebe za stvaranjem nacionalnih smjernica u liječenju pneumonija. U svom izlaganju autor je također naglasio da je potrebno kontinuirano praćenje antibiotske osjetljivosti sa strane tima koji će uključivati kliničara, mikrobiologa i kliničkog farmakologa. Prilikom kreiranja nacionalnih smjernica u terapiji u obzir svakako treba uzeti specifičnosti pojedinih regija. Prof. Kuzman naglasio je porast učestalosti "atipičnih" uzročnika u populaciji, što ima posebnu važnost u empirijskom liječenju pneumonija. S obzirom na dobru djelotvornost makrolida (posebice azitromicina) protiv uzročnika atipičnih pneumonija, azitromicin se preporučuje kao terapija prvog reda za empirijsko liječenje ambulantnih bolesnika. Atipične pneumonije uzrokovane *C. pneumoniae* bile su obrađene u predavanju dr. Kondove koja je prikazala epidemiološke podatke iz Makedonije. Prema navedenom radu učestalost *C. pneumoniae* u izvanbolnički stečenim pneumonijama je 14%.

U nastavku smo čuli vrlo zanimljivo predavanje prof. Mušič o ulozi "atipičnih" patogena u opstruktivnoj bolesti dišnih putova. U bolesnika s astmom i opstruktivnim bronhitisom/bronhilitisom u kojih je dokazana perzistentna atipična infekcija makrolidi, s obzirom na svoj imunomodulatorni učinak, smatraju se racionalnim izborom u prolongiranoj terapiji takvih bolesnika.

U završnom dijelu skupa govorilo se o novijim spoznajama o ulozi "atipičnih" patogena i terapijskim mogućnostima azitromicina:

1. Prisutnost protutijela na *C. pneumoniae* u bolesnika sa stanjima povezanim s klamidijom u zdravoj populaciji (prof. N. Panovski)
2. Uloga *C. pneumoniae* u etiopatogenezi bronhalne astme (dr. J. Tekavec-Trkanjec)
3. Uloga upalnog procesa u nastanku periferne arterijske ateroskleroze (dr. B. Žižek)
4. CROAATS studija (dr. A. Banaszak)
5. Klamidija i reaktivni artritis (dr. Z. Novak)
6. Uloga azitromicina u liječenju infekcija u onkoloških bolesnika (dr. L. Drgona)

Iz Makedonije smo također čuli zanimljiv rad prof. Panovskog o određivanju razine protutijela na *C. pneumoniae* u bolesnika s bronhopneumonijom, astmom, koronarnom bolešću, multiplom sklerozom te u zdravih darovatelja krvi. Rezultati prikazane studije pokazali su da je seropozitivnih bolesnika s bronhopneumonijom, astmom te koronarnom bolešću bilo značajno više nego u skupini s multiplom sklerozom i u zdravih dobrovoljaca. Primijećena je značajna razlika u broju seropozitivnih

na IgM protutijela u bolesnika s bronhopneumonijom u odnosu na sve ostale skupine.

U nastavku je dr. Tekavec-Trkanjec govorila o studijama koje upućuju na postojanje uloge *C. pneumoniae* u etiopatogenezi astme. Da bismo mogli sa sigurnošću potvrditi tu vezu, autorica smatra da su nam u budućnosti nužno potrebni precizniji epidemiološki podaci, metoda koja bi bila zlatni standard za otkrivanje kronične infekcije, te provođenje kontroliranih kliničkih pokusa u kojima bi se ispitala uloga makrolida u liječenju astme. Dr. Žižek je prikazao preliminarne rezultate rada čiji je cilj utvrđivanje uloge *C. pneumoniae* u nastanku inflamatornog odgovora u bolesnika s perifernom arterijskom opstruktivnom bolesti. Navedeni rezultati upućuju na postojanje moguće veze između infekcije s *C. pneumoniae* i nastanka akutne komplikacije bolesti.

Tijekom svog predavanja dr. Banaszak prezentirao je pregled svjetskih ispitivanja antibiotika u terapiji bolesnika s različitim posljedicama aterosklerotske bolesti, te nakon toga iznio je preliminarne rezultate kliničkog pokusa CROAATS (Croatian Azithromycin in Atherosclerosis Study). CROAATS je multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje učinaka azitromicina u sekundarnoj prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događaja kod *C. pneumoniae*-pozitivnih bolesnika s preboljelim infarktom.

Klamidije kao osnovni uzrok reaktivnog artritisa bile su tema predavanja koje je održao dr. Novak, pri čemu je pokazano da se produljena terapija makrolidima ili tetraciklinima pokazala kao izuzetno djelotvorna terapija te bolesti.

Na kraju je dr. Drgona iznio svoja vrlo zanimljiva iskustva u liječenju infekcija u onkoloških bolesnika. Prema njegovu mišljenju azitromicin bi trebao naći mjesto u ambulantnom liječenju izvanbolnički stečenih respiratornih infekcija u bolesnika s karcinomima, profilaksi gram-pozitivnih bakterijemija te infekcija u neutropenične djece uzrokovanih *Cryptosporidium parvum*. Naveo je neke in vitro a i kliničke studije koje pokazuju da bi se u budućnosti također trebala ispitati uloga azitromicina u bolesnika s infekcijama izazvanim *Ps. aeruginosa* i *P. carinii*.

Iz rasprava koje su vođene tijekom dva dana proizašao je zaključak da je u području antimikrobne rezistencije ostalo dosta otvorenih pitanja: postoji li korelacija između potrošnje lijekova i porasta rezistencije patogena na pojedine antimikrobne lijekove te u kojoj mjeri podaci o rezistenciji dobiveni u in vitro uvjetima imaju važnost u kliničkoj praksi. Važnost kontinuiranog obrazovanja stručnog osoblja istaknuta je kao bitna mjera kontrole nastanka rezistencije. Svi sudionici složili su se da je izrada nacionalnih smjernica za liječenje respiratornih infekcija nužna, pri čemu treba voditi računa o dijagnostičkim mogućnostima dostupnim općoj praksi gdje se terapija provodi empirijski. Makrolidi su zbog svoje dobre djelotvornosti prema najčešćim uzročnicima respiratornih infekcija prepoznati kao lijekovi prvog reda u empirijskoj terapiji izvanbolničkih respiratornih infekcija. I ovom je prilikom naglašen zajednički stav da će se nadolazeći antibiotici trebati racionalno primjenjivati, samo u bolesnika s dokazanom rezistencijom uzročnika ili kod terapijskog neuspjeha.

