

Azitromicin: i nadalje nezaobilazan antibiotik u liječenju respiratornih infekcija

Azithromycin Remains an Indispensable Antibiotic for the Treatment of Respiratory Infections

ILIJA KUZMAN

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

SAŽETAK ____ Zbog jedinstvene farmakokinetike, odnosno kliničke učinkovitosti, jednostavnog doziranja i dobre podnošljivosti azitromicin je dvadesetak godina imao status izuzetno poželjnog antibiotika, posebno u liječenju akutnih respiratornih infekcija. Pojavom sve učestalije rezistencije pneumokoka na penicilin i makrolide taj je primat sada potisnut, no i danas je azitromicin vrlo važan i nezaobilazan antibiotik. Zbog neučinkovitosti beta-laktamskih antibiotika azitromicin je ostao antibiotikom prvog izbora u liječenju atipičnih pneumonija i hripavca. Također ima vrlo važnu ulogu u liječenju težih oblika pneumonija u kombinaciji s beta-laktamskim antibioticima. U liječenju bakterijskih infekcija gornjeg dijela dišnog sustava (faringitis, sinusitis, otitis media) te akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti azitromicin je alternativni izbor pri alergiji na beta-laktamske antibiotike. Nova saznanja o imunomodulaciji i protuupalnom učinku makrolida pozicionirala su uporabu azitromicina u cističnoj fibrozi i drugim kroničnim bolestima dišnog sustava.

KLJUČNE RIJEČI: makrolidi, azitromicin, akutne respiratorne infekcije, pneumonija

SUMMARY ____ For over twenty years, due to its unique pharmacokinetic profile, i.e. clinical efficacy, simple dosing and good tolerability, azithromycin was the preferred antibiotic, especially for the treatment of acute respiratory infections. As a result of an increasing trend in pneumococcal resistance to penicillin and macrolides, azithromycin has lost this prime position, but it is still an important and indispensable antibiotic. Due to the inefficacy of beta-lactam antibiotics, azithromycin remained the first-line antibiotic for the treatment of atypical pneumonia and pertussis. Furthermore, combined with beta-lactam antibiotics, it plays a major role in the treatment of severe cases of pneumonia. Azithromycin is an alternative choice for the treatment of upper respiratory tract infections (pharyngitis, sinusitis, and otitis media) and acute COPD exacerbations in patients allergic to beta-lactam antibiotics. New discoveries regarding immunomodulatory and anti-inflammatory effect of macrolides have led to the use of azithromycin in patients with cystic fibrosis and other chronic respiratory diseases.

KEY WORDS: macrolides, azithromycin, acute respiratory infections, pneumonia

→ Uvod

Osnovni problem pri liječenju bolesnika s akutnim respiratornim infekcijama (ARI) proizlazi iz nemogućnosti točnog etiološkog dijagnosticiranja brojnih i raznovrsnih uzročnika. Zato su dijagnostika i posebno liječenje ARI-ja, unatoč stalnom napretku, i danas praćeni brojnim prijeporima. Pri racionalnom liječenju infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, koje su poglavito virusne bolesti, najvažnije su simptomatske mjere i postupci. Samo otitis media, akutni bakterijski sinusitis i streptokokna angina jesu poglavito bolesti uzrokovane bakterijama pa nalažu liječenje antibioticima (1 – 3).

Praktična primjena antibiotika u liječenju ARI-ja određena je temeljnom činjenicom o dobrom djelovanju beta-laktamskih antibiotika na bakterijske uzročnike (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) jer oni sprječavaju sintezu stanične stijenke bakterija.

No, beta-laktamski antibiotici posve su neučinkoviti u liječenju atipičnih (intracelularnih) uzročnika (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* i *C. psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*) koji nemaju staničnu stijenku, odnosno ciljno mjesto za njihovo djelovanje (4). Na atipične uzročnike djeluju antibiotici koji dobro prodiru u stanicu i sprječavaju sintezu proteina i nukleinskih kiselina u bakterijama, a to su makrolidi, tetraciklini i fluorokinoloni. Tetraciklini se ne ordiniraju djeci i trudnicama, fluorokinoloni djeci i adolescentima do 18 godina te trudnicama, a makrolide mogu uzimati djeca, trudnice i dojilje.

Zbog jedinstvene farmakokinetike, odnosno kliničke učinkovitosti, jednostavnog doziranja i dobre podnošljivosti azitromicin je u posljednjem desetljeću prošlog i prvom desetljeću ovog stoljeća stekao status izuzetno poželjnog antibiotika, posebno u liječenju ARI-ja. Azitromicin ima niz prednosti i u odnosu prema drugim makrolidima, jer se

kratko primjenjuje, svega tri dana, u jednoj dnevnoj dozi (5). Pojavom sve učestalije rezistencije pneumokoka na penicilin i makrolide taj je primat sada potisnut, no i danas je azitromicin vrlo važan i nezaobilazan antibiotik. Zbog neučinkovitosti beta-laktamskih antibiotika makrolidi, odnosno azitromicin ostao je antibiotikom prvog izbora u liječenju atipičnih pneumonija i hripavca. Također, ima vrlo važnu ulogu u liječenju težih oblika pneumonija u kombinaciji s beta-laktamskim antibioticima. U liječenju bakterijskih infekcija gornjeg dijela dišnog sustava (faringitis, sinusitis, otitis media) te akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti (AE-KOPB) azitromicin je alternativni izbor pri alergiji na beta-laktamske antibiotike i u nekim drugim posebnim okolnostima. Nova saznanja o imunomodulaciji i protuupalnom učinku makrolida pozicionirala su uporabu azitromicina u cističnoj fibrozi i drugim kroničnim bolestima dišnog sustava (tablica 1.) (5, 6).

TABLICA 1. Primjena azitromicina u respiratornim infekcijama

Dijagnoza	Antibiotik – prvi izbor	Antibiotik – alternativa
Faringitis	beta-laktam (penicilin)	makrolid (azitromicin)
Otitis media	beta-laktam (amoksicilin)	makrolid (azitromicin)
Bakterijski sinusitis	beta-laktam (amoksicilin)	makrolid (azitromicin)
AE-KOPB	beta-laktam (amoksicilin)	makrolid (azitromicin)
Hripavac	makrolid (azitromicin)	makrolid (klaritromicin)
Atipična pneumonija	makrolid (azitromicin)	tetraciklin (doksiciklin)
Bakterijska pneumonija	beta-laktam (amoksicilin / klavulanska kiselina)	makrolid (azitromicin)*
Cistična fibroza	antipseudomonasni	makrolid (azitromicin)**

*U kombinaciji s beta-laktamskim antibiotikom.

**Dugotrajna primjena niskih doza u kombinaciji s drugim antibioticima.

AE-KOPB – akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti.

Rezistencija pneumokoka na antibiotike

Porast rezistencije *S. pneumoniae*, najučestalijeg uzročnika bakterijskih upala u dišnom sustavu, u djece i u odraslih, na penicilin i druge uobičajeno davane antibiotike, uključujući makrolide, u mnogim područjima svijeta danas čini ovu skupinu antibiotika upitnom u liječenju bakterijskih infekcija dišnog sustava (7). Rezistenciju na penicilin istodobno prati porast rezistencije na makrolide. U nas je rezistencija pneumokoka na penicilin 2008. godine dosegla stopu od 40%, sada iznosi 24%, od toga je visokorezistentnih sojeva (MIK > 2,0 g/L) samo 3% (8), a rezistencija na makrolide iznosi 30%, slično kao i u SAD-u (9). Valja istaknuti da je sada u nas zastavljena rastuća rezistencija pneumokoka na penicilin i makrolide, ali ipak postoji bojazan od kliničkog neuspjeha pri empirijskom liječenju makrolidima bakterijskih upala u dišnom sustavu, odnosno akutne upale srednjeg uha i bakterijske pneumonije, poglavito u dojenčadi i u male djece. Makrolidi se kumuliraju u stanicama, inhibiraju sintezu proteina bakterijskog ribosoma intracelularno smještenih (atipičnih) bakterija pa se rezistencija na te uzročnike susreće izuzetno rijetko, odnosno ne bilježi se klinički neuspjeh liječenja (10, 11).

Mjesto i uloga azitromicina u liječenju infekcija gornjeg dijela dišnog sustava

Makrolidi su dvadesetak godina bili vrlo važni i često rabljeni antibiotici za liječenje otitisa, sinusitisa i streptokoknog faringitisa, poglavito zbog vrlo dobre učinkovitosti protiv *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i beta-hemolitičkog streptokoka – skupina A (BHS-A), posebno pri ambulantnom liječenju peroralnim pripravcima. Međutim, zbog prekomjerne uporabe makrolida, najčešće u virusnim respiratornim infekcijama gornjeg dijela dišnog sustava uslijedio je porast rezistencije bakterija pa je zbog mogućega kliničkog neuspjeha danas opravdano smanjena njihova primjena te nisu u prvoj liniji izbora (5, 6). Iako je rezistencija bakterija, posebno *S. pneumoniae* posljednjih 20 godina u porastu, klinička izvješća o učinkovitosti antibiotika, odnosno makrolida to ne potvrđuju. Novija klinička istraživanja pokazuju izvrsnu kliničku učinkovitost pri empirijskom liječenju tonzilofaringitisa, akutne upale srednjeg uha i akutnog sinusitisa peroralnim oblikom azitromicina (12), odnosno u kliničkim komparativnim istraživanjima azitromicin pokazuje jednaku učinkovitost i sigurnost primjene u usporedbi s drugim antibioticima (13).

Nesklad između rezistencije *in vitro* i vrlo dobre kliničke učinkovitosti rezultira različitim i prijepornim zaključcima – od potpunog napuštanja uporabe makrolida u liječenju respiratornih infekcija do posvemašnjeg negiranja rezistencije. Pritom su vrlo važne ove dvije činjenice. Prvo, makro-

lidi (azitromicin), za razliku od penicilina i cefalosporina, pokazuju izvrsnu učinkovitost u liječenju infekcija uzrokovanih atipičnim bakterijama. Drugo, postoji sve više dokaza da su *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae* važni uzročnici infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, češće tonzilofaringitisa od drugih kliničkih sindroma, a znatno češće u starije djece i mlađih odraslih nego u male djece (14 – 16).

Rezistencija BHS-A na makrolide u Hrvatskoj godinama iznosi manje od 10%, a 2016. godine bilježi se 7% rezistentnih sojeva (8). Iako to nije visoka stopa rezistencije, poznato je da ne postoji rezistencija BHS-A na penicilin i zato nije opravdana primjena makrolida kao antibiotika prvog izbora pri liječenju streptokokne angine (17). Kada postoji alergija na penicilin, lijek izbora je azitromicin. Preporučena doza azitromicina u liječenju streptokoknog faringitisa u djece viša je nego za druge indikacije i iznosi ukupno 60 mg/kg, a može se dati 20 mg/kg na dan tijekom tri dana. Preporučena doza azitromicina za odrasle jest 500 mg na dan tijekom tri dana (17 – 19).

Sada se zna da tonzilofaringitis u djece i adolescenata relativno često uzrokuju i atipične bakterije, *M. pneumoniae* češće od *C. pneumoniae*. Također je utvrđeno da mikoplazma često sudjeluje zajedno s BHS-A, odnosno respiratornim virusima (dvojna infekcija) u nastanku akutnog tonzilofaringitisa (8, 20 – 22). Simptomi tonzilofaringitisa uzrokovanog mikoplazmom, bez odgovarajućeg antimikrobnog liječenja, mogu potrajati dugo, uključujući i povišenu temperaturu, a zabilježeno je i učestalo recidiviranje bolesti. Također se pokazalo da u djece s recidivirajućim tonzilofaringitisom uzrokovanim mikoplazmom i klamidijom postoji sklonost kasnijem razvoju infekcija donjih dišnih putova i astme, zbog čega se naglašava razborita potreba liječenja makrolidima akutnog tonzilofaringitisa uzrokovanog atipičnim bakterijama (15, 20).

Eradikacija streptokoknog kliconoštva preporučuje se samo u posebnim prilikama, poglavito u bolesnika s reumatskom vrućicom i pri pojavi rekurentnih streptokoknih infekcija u više članova obitelji. Antibiotik izbora tada nije penicilin, nego azitromicin ili klindamicin (17, 21).

Azitromicin i liječenje hripavca

Hripavac (pertussis) uzrokuje *Bordetella pertussis*, a bolest može biti vrlo teška u prvoj godini života. Primjenom učinkovita cjepiva znatno su smanjeni pobol i smrtnost, ali i u zemljama s dobrom procijepljenosti hripavac nije iskorijenjen. Pojavljuje se kao atipična bolest odraslih i vrlo teška bolest mlade dojenčadi (koja nisu kompletno procijepljena). U starije djece, adolescenata i mlađih odraslih relativno se često pojavljuje sindrom pertusisa, koji može uzrokovati *B. pertussis* bez tipičnih napadaja kašlja koji su karakteristični

u male djece. Sindrom pertusisa, odnosno dugotrajni kašalj sličan hripavcu mogu uzrokovati i atipične bakterije (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) i neki respiratorni virusi (adenovirusi). Dakle, postoji trajna prisutnost hripavca u populaciji (22 – 24).

Hripavac se tradicionalno liječi makrolidima, prijašnjih desetljeća eritromicinom, a sada novim makrolidima (azitromicin, klaritromicin). Azitromicin je vrlo učinkovit i pogodan za primjenu. Uobičajeno je liječenje jednom dozom od 10 mg/kg na dan tijekom 5 dana. Nije zabilježena rezistencija bordetele na makrolide, a učinkovita je i kemoprofilaksa djece s povišenim rizikom (novorođenčad, necijepljena dojenčad koja su bila u kontaktu s bolesnikom) (23, 24).

Azitromicin – antibiotik izbora u liječenju atipičnih pneumonija

Zbog mnoštva različitih uzročnika i kompliciranih dijagnostičkih postupaka etiološka se dijagnoza upale pluća malokad postavlja prije početka liječenja. Sve smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije (stečenih izvan bolnice) temelje se na kliničkoj dijagnozi i empirijskom izboru antibiotika. Zato je radi racionalnog antimikrobnog liječenja razvrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične još i sada klinički važno, jer svrstava pneumoniju u jednu od dvije osnovne skupine koje nalažu različito liječenje. Iako to razvrstavanje nije sasvim lako i nije uvijek uspješno, naše dugogodišnje iskustvo u dijagnostici i liječenju pneumonija pokazuje da ovaj jednostavan, a vrlo praktičan postupak treba primjenjivati pri svakodnevnom kliničkom radu (2, 16, 25). Atipične pneumonije načelno se prezentiraju lakšim oblikom bolesti, poglavito u mlađih bolesnika bez rizičnih čimbenika, a uspješno se liječe ambulantno, peroralnom primjenom makrolida (2, 25 – 27).

Osim neočekivanog, dakle atipičnog odgovora na liječenje penicilinom (i svim drugim beta-laktamskim antibioticima), u odnosu prema bakterijskim pneumonijama ovaj naziv upozorava na drukčije (atipične) i neke druge značajke ovih pneumonija, a to su: simptomi i klinička slika bolesti, auskultacijski nalaz pluća, rendgenska slika, osnovni laboratorijski nalazi i epidemiološki podaci (tablica 2.).

Većinu atipičnih pneumonija uzrokuju *M. pneumoniae*, poglavito u mlađoj populaciji, zatim *Chlamydomphila pneumoniae*, češće u starijih, i *Legionella pneumophila*, najčešće u srednjoj životnoj dobi. U nas se pojavljuje i Q-groznica (*Coxiella burnetii*), a katkad i psitakoza (*C. psittaci*) (2, 10, 25 – 27).

U školske djece i mlađih odraslih udio atipičnih uzročnika znatno je veći nego u drugim dobnim skupinama, višestruko češće pojavljuju se od bakterijskih uzročnika, a kudikamo

je najvažnija *M. pneumoniae*. Mikoplazma je najučestaliji uzročnik pneumonija u dobnoj skupini od 5 do 30 godina. U njih je mikoplazma odgovorna za 30 – 60% svih pneumonija, a u epidemijskim godinama taj se postotak još povećava (16, 27 – 29).

TABLICA 2. Atipična pneumonija: temeljne značajke

Poglavito primarna pneumonija
Bolest školske djece i mlađih odraslih ljudi
Epidemijska pojavnost (<i>M. pneumoniae</i>)
Kliničkom slikom dominiraju opći simptomi (povišena temperatura, glavobolja, mialgije)
Respiratorni simptomi (poglavito suhi kašalj) pojavljuju se poslije
Blag ili srednje težak klinički oblik bolesti
Nerazmjer urednog ili oskudno naglašenog auskultacijskog nalaza i rendgenske slike pluća
Dobra prognoza
Ambulantno liječenje
Empirijski izbor peroralnih antibiotika (makrolidi, tetraciklini, fluorokinoloni)

M. pneumoniae dobro je osjetljiva na makrolide, tetracikline i kinolone, a potpuno je rezistentna na peniciline i cefalosporine jer nema staničnu stijenku. Liječenje odgovarajućim antibiotikom ubrzava ozdravljenje, bitno skraćujući trajanje vrućice i kašlja, a pospešuje i regresiju pneumoničnih infiltrata. Većina bolesnika postaje afebrilna u 48 sati od početka liječenja. Azitromicin ima niz farmakokinetičkih prednosti, vrlo se dobro podnosi i kratko primjenjuje, svega tri dana, u jednoj dnevnoj dozi (2, 5, 16, 28).

Vrlo je pohvalno naše kliničko iskustvo u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu s trodnevnom liječenjem azitromicinom. U usporedbi s eritromicinom i doksiciklinom normalizacija tjelesne temperature najbrže je nastupala u bolesnika liječenih azitromicinom. Odnosno, prosječno trajanje povišene temperature nakon primjene antibiotika bilo je 1,5 dana u bolesnika liječenih azitromicinom, 1,6 dana u onih liječenih doksiciklinom i 2,0 dana u bolesnika liječenih eritromicinom (27, 28).

Legionarska bolest u nas se redovito pojavljuje kao izvanbolnički stečena pneumonija u svim skupinama bolesnika i s različitim težinom bolesti (2, 30). No, najčešće je to ipak srednje teška pneumonija koja nalaže liječenje na bolničkom odjelu. U liječenju legionarske bolesti ključno mjesto imaju brzo postavljanje dijagnoze i primjena odgovarajućeg antibiotika (2, 26). Jednostavan, brzi test za dokaz antigena legionele u urinu zadovoljava kliničku prosudbu i uspješno liječenje. Test je vrlo jednostavan za brzu izvedbu, a ima visoku osjetljivost (70 – 80%) i specifičnost (95 – 100%). Do-

kaz antigena *L. pneumophila*, serogrupa 1 u urinu najbrža je metoda za potvrdu ili isključenje legionarske bolesti (31). Brzi test za dokaz antigena legionele u urinu indiciran je kod svih hospitaliziranih bolesnika s teškom pneumonijom, odnosno pri indikativnim epidemiološkim i kliničkim pokazateljima te pri neuspjehu liječenja pneumonije beta-laktamskim antibioticima (2, 7, 26).

Budući da su svi beta-laktamski antibiotici neučinkoviti, legionarska bolest poprima težak oblik s komplikacijama ako se zakasni s primjenom odgovarajućeg antibiotika. Pri ranoj primjeni makrolida, fluorokinolona, pa i doksiciklina postižu se vrlo dobri rezultati. Ako je test pozitivan, ordinira se samo odgovarajući antibiotik za legionarsku bolest (2, 26). Do sada nema provedenih prospektivnih, kontroliranih kliničkih istraživanja o usporedbi učinkovitosti makrolida i fluorokinolona. Danas se smatra da nekomplikirani oblik bolesti ne treba liječiti dulje od 10 dana (26, 32).

Još 1995. godine objavili smo rezultate o uspješnom izlječenju legionarske bolesti peroralnom primjenom azitromicina tijekom tri dana (33, 34) te sekvencijskom primjenom intravenskog oblika (2 – 3 dana) s nastavkom peroralnog liječenja tijekom tri dana 2005. godine (35).

Pri primjeni makrolida u liječenju pneumonija, poglavito u ambulantnim uvjetima, valja znati da razvrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične nije posve uspješno bez velikoga kliničkog iskustva, a treba poznavati i epidemiološke prilike za češću pojavu rezistencije *S. pneumoniae* na makrolide. Slijedom toga, naše smjernice propisuju da monoterapijsku primjenu makrolida treba ograničiti samo na liječenje atipične pneumonije u bolesnika s lakim oblikom bolesti, odnosno onih koji ne iziskuju hospitalizaciju te ako nemaju teže pridružene (kronične) bolesti i ako nisu primali antibiotike u posljednja tri mjeseca (2).

Ako 72 sata nakon početka liječenja pneumonije beta-laktamskim antibiotikom ne dođe do poboljšanja, odnosno normalizacije temperature, uz dodatnu obradu treba beta-laktamski antibiotik zamijeniti makrolidom jer je najčešće riječ o atipičnoj pneumoniji (2, 26).

Uloga azitromicina u liječenju težih pneumonija

Nakon postavljanja kliničke dijagnoze pneumonije, na osnovi težine bolesti, određuju se mjesto liječenja i opseg dijagnostičke obrade te se odmah, empirijski započinje liječenje antibioticima. Bolesnici s umjerenom ugroženošću, odnosno srednje teškim i teškim oblikom bolesti hospitaliziraju se na bolničkim odjelima, a oni s najtežim oblikom u jedinicama za intenzivno liječenje. Antimikrobno liječenje započinje se odmah, bez utvrđene etiološke dijagnoze pneumonije i testiranja uzročnika na osjetljivost prema antibi-

oticima. U hospitaliziranih bolesnika empirijsko liječenje započinje se parenteralnom primjenom antibiotika (2, 7, 26, 36). Postoje brojni dokazi da je uspješnije liječenje hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom (manja smrtnost, manji broj komplikacija, kraći boravak u bolnici) kombinacijom beta-laktamskog antibiotika i makrolida ili monoterapijskom primjenom fluorokinolona u usporedbi s monoterapijskom primjenom beta-laktamskih antibiotika. Ove tvrdnje temelje se na pretpostavci o protuupalnom i imunomodulacijskom učinku makrolida i fluorokinolona, istodobnim dvojnim infekcijama (bakterije i atipični uzročnici) i sinergističkom djelovanju antibiotika (37, 38).

Retrospektivnim i prospektivnim istraživanjima potvrđeno je da se u bolesnika liječenih u jedinicama za intenzivno liječenje kombinacijom beta-laktamskog antibiotika i makrolida (ili fluorokinolona) smanjuje smrtnost u odnosu prema monoterapijskoj primjeni beta-laktamskih antibiotika (39). Zato se standardnim liječenjem najtežih oblika pneumonije smatra kombinacija beta-laktamskog antibiotika (amoksicilin / klavulanska kiselina, ceftriakson) i makrolida, odnosno fluorokinolona (2, 7, 26, 36).

Bolesnicima koji nalažu hospitalizaciju treba ordinirati parenteralni oblik beta-laktamskog antibiotika (u našim prilikama: penicilin G, amoksicilin / klavulanska kiselina, ceftriakson) što se, prema kliničkoj prosudbi, kombinira s makrolidom (azitromicin u parenteralnom obliku) (2, 7, 26). Dodatak makrolida opravdan je pri epidemiološkoj (ili kliničkoj) sumnji na atipične uzročnike i kod bolesnika s težim kroničnim bolestima (2, 26). Međutim, u nas se često hospitaliziraju i bolesnici s lakim oblikom pneumonije pa pri njihovu liječenju u bolnici treba postupiti prema stvarnom kriteriju težine bolesti i liječiti ih kao ambulante bolesnike.

Uloga azitromicina u liječenju akutnih egzacerbacija KOPB-a

Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (AE-KOPB), uz okolišne čimbenike, najčešće uzrokuju respiratorne infekcije. Razlog i cilj primjene antibiotika u akutnoj egzacerbaciji jest eradicacija uzročnika, odnosno smanjenje inokuluma traheobronhalnog stabla čime se snižava stupanj upalne reakcije i usporava progresija osnovne bolesti. Primjena antibiotika također skraćuje i olakšava simptome bolesti te odgađa pojavu nove egzacerbacije.

No, primjenu antibiotika valja razmotriti kritički, treba ih propisivati u srednje teškim i teškim oblicima egzacerbacije koje karakterizira kliničko pogoršanje simptoma – povećanje količine iskašljaja, pojava gnojnosti iskašljaja te novonastalo pogoršanje zaduhe. Važno je klinički razlikovati gnojnu, vjerojatno bakterijsku, od serozne (mukoidne), vjerojatno virusne akutne egzacerbacije. Pri odluci o primje-

ni antibiotika obično se rabi nalaz CRP-a, koji, uz kliničke simptome, može pomoći u razlučivanju neinfektivne, odnosno virusne od bakterijske etiologije AE-KOPB-a (40).

Antibiotska terapija propisuje se najčešće empirijski, a rukovodi se poznavanjem najčešćih bakterijskih uzročnika (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) i njihove rezistencije na antibiotike.

Atipične bakterije nisu bitniji uzročnici egzacerbacije. Zato je osnovno antimikrobno liječenje zasnovano na primjeni beta-laktamskih antibiotika. U ambulantom liječenju antibiotici izbora jesu amoksicilin, odnosno amoksicilin s klavulanskom kiselinom ili cefalosporini druge generacije. Makrolidi se daju u slučaju alergije na penicilin. Unatoč sve učestalijoj rezistenciji *in vitro* bakterija na makrolide (a i penicilin) brojna usporedna klinička istraživanja makrolida s beta-laktamskim antibioticima pokazuju jednaku učinkovitost (41, 42). Pri izvođenju zaključaka treba akceptirati gotovo redovitu kolonizaciju bolesnika s KOPB-om pneumokokom i/ili hemofilusom pa mikrobiološki nalaz nije uvijek nedvojbena dokaz stvarnog uzročnika kao i protuupalni i imunomodulacijski učinak makrolida. Važna prednost azitromicina jest kratkotrajna primjena s jednostavnim doziranjem, što osigurava dobru suradljivost bolesnika.

Imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje azitromicina u kroničnim plućnim bolestima

Makrolidi su antibiotici s najprije otkrivenim i vjerojatno najsnažnijim protuupalnim i imunomodulacijskim djelovanjem (43). Posljednjih dvadesetak godina postoji sve veći klinički interes za potencijalno protuupalno, odnosno imunomodulacijsko djelovanje makrolida jer je primjena niskih doza makrolida pokazala dobre rezultate u liječenju difuznog panbronhiolitisa, bolesti koja ima brojne sličnosti s cističnom fibrozom (6). I novija klinička istraživanja pokazala su kliničko poboljšanje pri uporabi makrolida u liječenju cistične fibroze i astme iako patomehanizam nije potpuno razjašnjen (44).

Iz toga je uslijedio zaključak o mogućem povoljnom utjecaju makrolida u kroničnim plućnim bolestima s upalnom komponentom (KOPB, astma, bronhiektazije, kronični sinusitis) (5, 6). Pri procjeni kliničkog učinka antibiotika na uzročne mikroorganizme različitih oblika upale nije važan samo izravni utjecaj antibiotika na uzročnika bolesti, odnosno minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) i otpornost bakterija. U tom složenome međudnosu mikroorganizma i domaćina važna su i brojna druga djelovanja antibiotika na uzročnika, stanice i tkiva domaćina s interakcijom okoliša. Uz izravno antibakterijsko i protuupalno djelovanje, azitro-

micin povoljnim imunomodulacijskim djelovanjem pojačava imunostni odgovor organizma koji smanjuje lokalni upalni odgovor. Preko funkcije neutrofila i kemokina, mehaničkim učinkom na razrjeđenje sluzi i adherenciju bakterija te bronhodilatacijom i utjecajem na stvaranje biofilma (posebno pri infekcijama koje uzrokuje *Pseudomonas aeruginosa*) postiže se povoljan efekt kliničkog izlječenja i smanjenja komplikacija, odnosno posljedica bolesti.

Makrolidi, zacijelo, smanjuju oštećenja stanica respiratornog epitela uzrokovana dugotrajnim imunostnim i upalnim procesima (5, 6, 43). Postoje klinička izvješća da se tijekom cistične fibroze karakteriziran progresivnom kroničnom upalom s akutnim egzacerbacijama uspješno kontrolira i usporava dugotrajnom primjenom niskih doza azitromicina (44).

LITERATURA

- Turner RB. The common cold. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ur.). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015., str. 748–52.
- Kuzman I. Infekcije dišnog sustava – najčešće bolesti suvremenog čovjeka. *Medicus* 2005;14:19–26.
- File TM. The epidemiology of respiratory tract infections. *Semin Respir Infect* 2000;15:184–94.
- Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R i sur. Smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih. *Liječ Vjesn* 2017;139:177–91.
- Blondeau JM. Update on the use of the macrolides for community-acquired respiratory tract infections. *Therapy* 2006;3:619–50. DOI: 10.1586/14750708.3.5.619.
- Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, clindamycin, and ketolides. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ur.). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015., str. 358–76; 748–52.
- Woodhead M, Blasi F, Ewing S i sur. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microb Infect* 2011;17(Suppl. 6):E1–59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
- Tambić Andrašević A, Tambić T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2016. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T (ur.). Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2017.
- Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: A United States Perspective. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:525–52. DOI: 10.1128/CMR.00058-15.
- Gupta SK, Sarosi GA. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1349–65.
- Pereyre S, Goret J, Bébéar C. *Mycoplasma pneumoniae*: Current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol* 2016;7:974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974.
- Penezic A, Gašparić M, Kolumbić-Lakoš A i sur. Effectiveness and safety of azithromycin in the treatment of upper respiratory tract infections. *Infekt Glasn* 2015;35:17–25.
- Arguedas A, Emparanza PO, Schwartz RH i sur. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:153–61.
- Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:334–44. DOI: 10.1016/S1473-3099(01)00147-5.
- Esposito S, Bosis S, Faelli N i sur. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:438–44.
- Kuzman I. Osobitosti akutnih respiratornih infekcija u starije djece i adolescenata. *Medicus* 2010;19:41–9.
- Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D i sur. Smjernice ISKRA za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup – hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn* 2009;131:181–91.
- Cohen R. Defining optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Ped Infect Dis J* 2004;23(Suppl. 2):S129–34. DOI: 10.1097/01.inf.0000112527.33870.0d.
- Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1748–55. DOI: 10.1086/430307.
- Esposito S, Blasi F, Bosis S i sur. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004;53:645–51. DOI: 10.1099/jmm.0.05487-0.
- Morita JY, Kahn E, Thompson T i sur. Impact of azithromycin on oro-

- pharyngeal carriage of group A *Streptococcus* and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:41–6.
22. Wheeler JG, Simmons AL. Pertussis update. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:829–30.
 23. Waters V, Haklperin SA. *Bordetella pertussis*. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ur.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015., str. 2619–28.
 24. Baće A. Hripavac – klinika, dijagnostika, liječenje i profilaksa. *Medicus* 2005;14:127–35.
 25. Kuzman I, Puljiz I, Tudorić N. Liječenje pneumonija iz opće populacije. *Medicus* 2008;17:29–36.
 26. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 2):27–72. DOI: 10.1086/511159.
 27. Puljiz I, Kuzman I, Đaković-Rode O, Schönwald N, Miše B. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. *Epidemiol Infect* 2006;134:548–55. DOI: 10.1017/S0950268805005522.
 28. Schönwald S, Kuzman I, Orešković K i sur. Azithromycin: Single 1.5 dose in the treatment of patients with atypical pneumonia syndrome – a randomized study. *Infection* 1999;27:198–202.
 29. Walter ND, Grant GB, Bandy U i sur. Community outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection: school-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness. *J Infect Dis* 2008;198:1365–74. DOI: 10.1086/592281.
 30. Kuzman I. Legionarska bolest u nas nije rijetka. *Liječ Vjesn* 1996;118:59–62.
 31. Blanco S, Lacoma A, Prat C i sur. Detection of *Legionella* antigen in nonconcentrated and concentrated urine samples by a new immunochromatographic assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1249–51. DOI: 10.1007/s10096-008-0559-6.
 32. Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1109–21. DOI: 10.1517/14656560902900820.
 33. Kuzman I, Soldo I, Schönwald S, Čulig J. Azithromycin for treatment of community acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*: a retrospective study. *Scand J Infect Dis* 1995;27:503–5. DOI: 10.3109/00365549509047054.
 34. Kuzman I, Soldo I, Schönwald S i sur. Liječenje legionarske bolesti azitromicinom – naše kliničko iskustvo. *Medicus* 1995;4:193–6.
 35. Kuzman I, Đaković-Rode O, Oremuš M, Banaszak AM. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J Chemother* 2005;17:636–42. DOI: 10.1179/joc.2005.17.6.636.
 36. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619–28. DOI: 10.1056/NEJMra1312885.
 37. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562–72.
 38. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. *Clin Infect Dis* 2017;65:1736–44. DOI: 10.1093/cid/cix549.
 39. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A i sur. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:612–20. DOI: 10.1007/s00134-009-1730-y.
 40. Tudorić N, Kuzman I. Azitromicin u liječenju akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti. *Medicus* 2008;17:37–43.
 41. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P i sur. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008;63:415–22. DOI: 10.1136/thx.2007.090613.
 42. Panpanich R, Lerttrakarnnon P, Laopaiboon M i sur. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CDOO1954.
 43. Čulić O, Eraković V, Čepelak I i sur. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277–89.
 44. 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. DOI: 10.1001/jama.290.13.1749.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Ilija Kuzman
 Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“
 Mirogojska 8
 10000 Zagreb
 e-mail: ilijakuzman@net.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

22. 4. 2018./April 22, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

29. 5. 2018./May 29, 2018

