

AZITROMICIN

AZITHROMYCIN

Osnovne smjernice za liječenje prostatitisa

Basic Principles Therapy of Prostatitis

Ivan Krhen¹, Višnja Škerk², Slavko Schönwald², Jerko Jakšić³

¹Klinika za urologiju, KBC Zagreb, 10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

²Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, Mirogojska 8

³PLIVA d.d., Farmaceutska divizija, Tržište Hrvatska
10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Sažetak Izbor lijeka i duljina liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa ovisni su o težini i trajanju prisutnih kliničkih simptoma i znakova te o etiologiji bolesti. Bolesnici s upalnim oblicima sindroma prostatitisa liječe se antimikrobnom terapijom, a lijek prvog izbora je ciprofloksacin (Cipromed, PLIVA). Azitromicin (Sumamed, PLIVA) primjenjuje se prvenstveno ako je infekcija prostate uzrokovana klamidijom *trachomatis* i urogenitalnim mikoplazmama.

Ključne riječi: prostatitis, liječenje

Summary The choice of medication and duration of treatment in patients with prostatitis syndrome depend on the severity and duration of clinical symptoms and signs, and on the etiology of the disease. Patients with inflammatory type of the syndrome are treated with antimicrobial therapy, and the drug of the first choice is ciprofloxacin (Cipromed, PLIVA). Azithromycin (Sumamed, PLIVA) is applied primarily if the prostate infection is caused by *Chlamydia trachomatis* and urogenital microplasmas.

Key words: prostatitis, treatment

Prostatitis je klinički entitet koji se očituje simptomima donjeg urogenitalnog trakta i perineuma (1). Dijagnoza se postavlja na osnovi anamneze, pregleda te određivanja leukocita i kvantitativnih bakterioloških kultura u selektivno uzimanim uzorcima mokraće i eksprimata prostate metodom koju su opisali Meares i Stamey (slika 1) (2). Test "četiri čaša" pokazao se u praksi kompliciran i skup pa se može primijeniti modificirana jednostavnija i jeftinija dijagnostička metoda, test "dviju čaša" (slika 2) (3). Dijagnoza akutnoga bakterijskog prostatitisa postavlja se na temelju simptoma i znakova bolesti te nalaza leukocita i bakterija u prvom i drugom mlazu mokraće. Masaža prostate je kontraindicirana zbog izrazite bolnosti i mogućnosti propagacije infekcije i nastanka bakteriemije.

Kod akutne egzacerbacije kroničnoga bakterijskog prostatitisa klinička slika - simptomi i nalaz digitorektalnog pregleda prostate - odgovara kliničkoj slici akutnoga bakterijskog prostatitisa.

Razlikovanje kroničnih oblika sindroma prostatitisa moguće je određivanjem leukocita i sekvencijalnim kvantitativnim bakteriološkim kulturama. Nalaz 10 i više leukocita u svakome vidnom polju sedimenta eksprimata prostate ili sedimenta uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate, nakon centrifugiranja tijekom 5 minuta na 2000 okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem, upućuje na upalnu narav bolesti. To se susreće kod kroničnoga bakterijskoga prostatitisa,

upalnog oblika sindroma kronične boli u zdjelici bez dokažljive infekcije, odnosno kroničnoga nebakterijskog prostatitisa i kod asimptomatskog upalnog prostatitisa.

Etiologija bolesti postavlja se na temelju dokaza uzročnika u eksprimatu prostate ili uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate. Kada se nakon izvršenih standardnih mikrobioloških pretraga ne dokaže uzročnik prostatitisa, u svrhu dokaza mikrobne etiologije, treba učiniti izolaciju na specijalnim hranilištima ili kulturi tkiva i molekularne testove. Kako je etiologija prostatitisa često nepoznata a dijagnostički kriteriji nisu čvrsti, bolje je govoriti o sindromu prostatitisa (1).

Prema duljini prisutnosti kliničkih simptoma, prostatitis je akutni ili kronični, ako simptomi traju duže od tri mjeseca (1).

Prije početka bilo kojeg oblika liječenja, bolesnike sa simptomima prostatitisa potrebno je klinički razvrstati u neku od kategorija sindroma prostatitisa i pokušati odrediti uzrok njihovih tegoba (tablica 1) (4-6).

Uzročnicima prostatitisa smatraju se bakterije koje se mogu dokazati u eksprimatu prostate, u prostati se replicirati te uzrokovati rekurentne upale mokraćnog sustava (4-5). To su *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* i anaerobne bakterije (7-9).

Tablica 1. Klasifikacija sindroma prostatitisa (4-6)

Tradicionalna	National Institutes of Health	Opis
Akutni bakterijski prostatitis	I. Akutni bakterijski prostatitis	Akutna infekcija prostate
Kronični bakterijski prostatitis	II. Kronični bakterijski prostatitis	Rekurentna infekcija prostate
	III. Sindrom kronične boli u zdjelici bez dokazljive infekcije (CPPS)*	Kronična genitourinarna bol, nedokazane uropatogene bakterije standardnim metodama
Nebakterijski prostatitis	III. A. Upalni oblik CPPS-a	≥ 10 leukocita* u EPS ili VB ₃
Prostatodinija	III. B. Neupalni oblik CPPS-a	≤ 10 leukocita* u EPS ili VB ₃
	IV. Asimptomatski upalni prostatitis	≥ 10 leukocita* i/ili bakterije u EPS ili VB ₃ , ili histološki nalaz

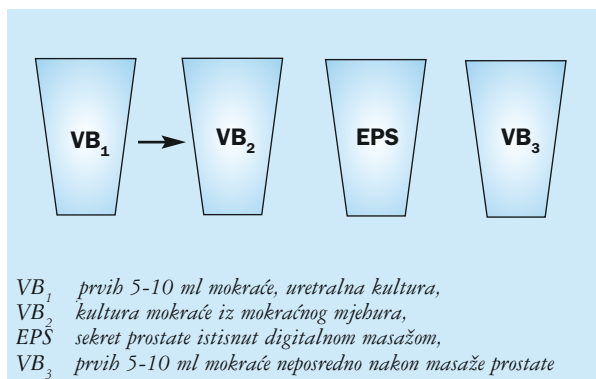
CPPS - Chronic Pelvic Pain Syndrome

EPS - sekret prostate istisnut digitalnom masažom

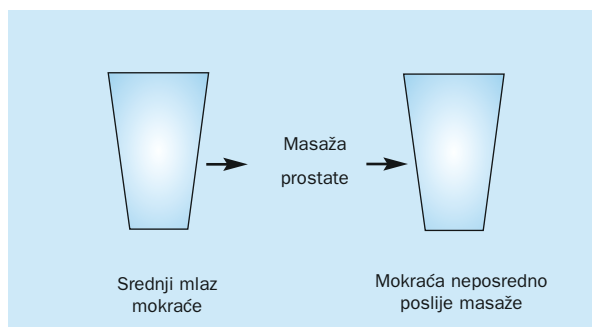
VB₃ - prvih 5-10 ml mokraće neposredno nakon masaže prostate

* - u svakom vidnom polju centrifugiranog uzorka pod velikim povećanjem

Naziv "sindrom kronične boli u zdjelici" koji je najzastupljeniji unutar sindroma prostatitisa, označava da se zapravo ne zna jesu li simptomi tog sindroma vezani uz patologiju prostate (10). Upalni oblik sindroma kronične boli u zdjelici bez dokazljive bakterijske infekcije (nebakterijski prostatitis) uzrokuju vaginalni trihomonas, gljivice, virusi, nedetektibilni ili nepoznati uzročnici te autoimunosti procesi (4). Uzrok etiološki nedokazanom prostatitisu može biti i bakterijski biofilm koji nastaje kada bakterijske mikrokolonije atheriraju na stijenke stanica ili kamence prostate te obavijene glikokaliksom postaju zaštićene od otplavlivanja, domaćinove imunostne reakcije i djelovanja antibiotika (11).



Slika 1. Selektivno uzimanje uzoraka mokraće i eksprimata prostate



Slika 2. Modificiran Meares-Stamey test

Smatra se da infekcija nije uzrok neupalnom obliku sindroma kronične boli u zdjelici bez dokazljive infekcije (prostatodinija). Mogući etiološki čimbenici su prostaglandini, autoimunost, psihički poremećaji, neuromuskularna disfunkcija vrata mokraćnog mjehura ili urogenitalne dijafragme, alergija i drugo (4).

Izbor lijeka i duljina liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa ovisni su o težini i trajanju prisutnih kliničkih simptoma i znakova, te o etiologiji bolesti (12).

Bolesnici s upalnim oblicima sindroma prostatitisa liječe se antimikrobnom terapijom, a oni s neupalnim oblicima drugom različitom uglavnom medikamentnom terapijom (13, 14).

Vrednovanje djelotvornosti različitih oblika provedene terapije treba redovito provoditi u bolesnika s bilo kojom od kategorija sindroma prostatitisa. Uz praćenje prisutnosti kliničkih simptoma i znakova, potrebna je laboratorijska kontrola mokraće i eksprimata prostate. Kontrola sedimentacije eritrocita, kompletne krvne slike, jetrenih aminotransferaza i ureje potrebna je i radi dugotrajne antimikrobne i druge medikamentne terapije koja se u tih bolesnika provodi.

Liječenje akutnoga bakterijskog prostatitisa i akutne egzacerbacije kroničnoga prostatitisa (4, 12)

Ti se bolesnici zbog općeg lošeg stanja, potrebe parenteralne terapije i retencije mokraće često hospitaliziraju. Antimikrobno liječenje treba početi čim se postavi klinička dijagnoza (tablica 2). Nakon dokaza uzročnika infekcije i nalaza njegove antimikrobne osjetljivosti, empirijska se antimikrobna terapija po potrebi korigira. Integritet kapsule prostate je narušen te dolazi do promptnog ulaska antibiotika u tkivo prostate. Dolazi do brzog umnažanja bakterija pa će dobro djelovati beta-laktamski antibiotici. Antimikrobno liječenje akutnoga bakterijskog prostatitisa provodi se 4 do 6 tjedana, a akutne egzacerbacije kroničnoga bakterijskog prostatitisa 4 do 12 tjedana. Liječenje apscedirajućeg prostatitisa je kirurško.

Ako su kao uzročnici dokazani *Chlamydia trachomatis* ili urogenitalne mikoplazme, primjenjuju se makrolidi ili

Tablica 2. Antimikrobno liječenje akutnoga bakterijskog prostatitisa i akutne egzacerbacije kroničnoga bakterijskog prostatitisa

Empirijska terapija
1. β-laktamski antibiotici (Ketocef, Mirocef, PLIVA); (Novocef, Penbritin, Amoxil, Klavocin, PLIVA)
2. aminoglikozidi
3. fluorokinoloni (Cipromed, PLIVA)
4. kotrimoksazol (Sinersul, PLIVA)
5. kombinacije 1, 2, 3, 4

tetraciklini tijekom 2 tjedna, a istodobno se liječi i partnerica.

Liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa (4, 12-15)

Liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa podrazumijeva primjenu nekoliko antimikrobnih lijekova u razdoblju od 4 do 12 tjedana, pa i do 6 mjeseci (tablica 3). Izbor antimikrobne terapije ovisan je o vrsti izoliranog (ili očekivanog) uzročnika, njegovoj antimikrobnoj osjetljivosti te o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim osobinama lijeka. Za prolaz kroz intaktnu kapsulu u tkivo i sekret kronično upalno promijenjene prostate lijek treba biti u plazmi slobodan, a ne vezan za proteine, topiv u lipidima, neioniziran u plazmi s mogućnošću ionizacije u sekretu prostate. U normalnim okolnostima pH prostate je niži od pH plazme. U kroničnom prostatitisu raste pH prostate, postaje neutralan ili alkaln, pa se mijenjaju uvjeti za ionizaciju antimikrobnog lijeka i za njegov prolaz kroz kapsulu prostate. Kako fluorokinoloni imaju osobitosti kiseline i baza, oni mogu bez obzira na različite pH-vrijednosti dosezati u prostati potrebne terapijske koncentracije.

Ciprofloksacin (Cipromed, PLIVA) je izrazito aktivan prema mnogim gram-negativnim bakterijama, osobito enterobakterijaceama. Od svih fluorokinolona najaktivniji je prema pseudomonasu. Nije lijek izbora za infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis jer se u stanici zadržava kratko, i to lokaliziran u citoplazmi izvan fagosoma i lizosoma. U tkivu prostate dostiže koncentracije 2-3 puta više nego u serumu. U vezikulama seminales koncentracija mu je 7-9 puta viša nego u serumu. Ciprofloksacin kao ni jedan od fluorokinolona ne dostiže u sekretu prostate odgovarajuće koncentracije u serumu. Lijek je prvog izbora u liječenju kroničnoga bakterijskog prostatitisa.

U svrhu prevencije nastanka rekurentnih infekcija urotakta kojima je bakterijski prostatitis najčešći uzrok, može se primijeniti dugotrajna supresivna antimikrobna terapija niskim dozama kotrimoksazola, nitrofurantoina, fluorokinolona, tetraciklina ili slično.

U bolesnika s rekurirajućim epizodama kroničnoga bakterijskog prostatitisa može se primijeniti intermitentna

Tablica 3. Antimikrobno liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa

Antimikrobno sredstvo	Izolirani ili očekivani uzročnik
fluorokinoloni (Cipromed, PLIVA)	gram-negativne bakterije, pseudomonas, urogenitalne mikoplazme
kotrimoksazol (Sinersul, PLIVA)	gram-negativne bakterije (rezistencija raste)
trimetoprim	gram-negativne bakterije (rezistencija raste)
makrolidi (Sumamed, PLIVA)	klamidija trahomatis, urogenitalne mikoplazme
tetraciklini (doksiciklin; Hiramycin, PLIVA)	klamidija trahomatis, urogenitalne mikoplazme

antimikrobna terapija koja se počinje provoditi kod pojave prvih kliničkih simptoma prostatitisa.

Uz antimikrobnu terapiju može se kombinirati periodična masaža prostate i termoterapija. Vrlo rijetko se treba primijeniti transuretralna elektroresekcija prostate s tendencijom uklanjanja većine žarišta inficiranog tkiva.

Liječenje klamidijanskog prostatitisa i prostatitisa uzrokovano urogenitalnim mikoplazmama provodi se kao i kod ostalih kliničkih sindroma uzrokovanih tim uzročnicima azitromicinom (Sumamed, PLIVA), eritromicinom, klaritromicinom, doksiciklinom (Hiramycin, PLIVA) ili ofloksacinom (16). Doze i duljina liječenja nisu još standardizirani.

Liječenjem bolesnika s kroničnim klamidijanskim prostatitisom ukupnom dozom od 4,5 g azitromicina primijenjenog u tri trodnevna intervala (s primijenjenim azitromicinom 1x500 mg na dan) postigla se eradikacija od 80 do 87% (17, 18). Sličnu bakteriološku djelotvornost pokazao je klaritromicin primijenjen u dozi 2x500 mg tijekom 2 tjedna.

Azitromicin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira, brzo distribuira po organizmu, postiže visoke koncentracije u tkivima i polako izlučuje iz organizma. Rezultat novih istraživanja farmakologije i farmakokinetike azitromicina jest preporuka da se u bolesnika s kroničnim klamidijanskim prostatitisom azitromicin treba primjenjivati periodično - na primjer jedanputa na tjedan (19).

Liječenje upalnog oblika kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije - kronični nebakterijski prostatitis (4, 12-14)

Ove bolesnike treba liječiti ponajprije antibioticima. Kako je etiologija nepoznata, liječenje je empirijsko. Preporučuje se primjena fluorokinolona tijekom 4 tjedna.

Tablica 4. Postupnik liječenja bolesnika s kroničnim oblicima sindroma (prostatitisa preuzeto i modificirano iz Campbell's Urology)

	Sindrom kronične boli u zdjelici bez dokažljive infekcije	
Kronični bakterijski prostatitis	Upalni oblik Kronični nebakterijski prostatitis	Neupalni oblik Prostatodinja
Antimikrobici (4-12 tjedana) (Cipromed, PLIVA; Sinersul, PLIVA)	Antimikrobici (4 tjedna)	Analgetici Protuupalni nesteroidni lijekovi (Voltaren, PLIVA) i/ili mišićni relaksansi
▼	▼	Alfa-blokatori (Tonocardin, PLIVA) Diazepam/Baklofen
Antimikrobici + Masaža prostate	Masaža prostate (Antimikrobici)	▼ Fizikalna terapija
▼	▼	▼ Kirurško liječenje
Supresivna/profilaktička primjena antimikrobika	Alfa-blokatori (Tonocardin, PLIVA)	▼
▼	▼	▼ Psihološka potpora
Kirurško liječenje	Protuupalni nesteroidni lijekovi (Voltaren)	
	▼ Fitoterapija	
	▼ Finasterid	
	▼ Kirurško liječenje	
	▼ Termoterapija	

Ako se kao uzročnik prostatitisa dokaže vaginalni trihomonas, bolesnika ili partnericu treba liječiti metronidazolom ili tinidazolom. Bolesnika treba liječiti metronidazolom s dnevnom dozom 1500 do 2000 mg kroz dva tjedna (20). Tinidazol se primjenjuje u dozi od 1,0 g na dan tijekom dvaju šestodnevni razdoblja s razmakom od 1 mjesec. Prostatitis nastao u tijeku sistemskih mikoza liječi se fungicidima, a virusni prostatitis najčešće samo simptomatski. Ako ne dođe do smanjenja kliničkih simptoma, primjenjuje se liječenje kao u bolesnika s neupalnim oblikom sindroma kronične boli u zdjelici bez dokažljive infekcije, odnosno prostatodinije.

Liječenje neupalnog oblika sindroma kronične boli u zdjelici - prostatodinija (4, 12-14)

Liječenje uključuje analgetike, nesteroidne antiflogistike, mišićne relaksanse, α -adrenoreceptorske antagoniste,

inhibitore 5-alfa-reduktaze, fitoterapiju, pentosanpolisulfat, alopurinol, termoterapiju, higijensko-dijetetske mjere, cink, vitamine, masažu prostate, promjenu načina života, psihoterapiju i drugo.

Osobito je važno da bolesnik i liječnik spoznaju da je uspjeh liječenja kroničnih oblika sindroma prostatitisa, osobito prostatodinije, smanjenje intenziteta i trajanja kliničkih simptoma i poboljšanje kvalitete života. Svim bolesnicima s kroničnim oblicima sindroma prostatitisa savjetuje se izbjegavanje alkohola, gaziranih pića, jakih začina, vožnje biciklom, hladnoće, posebno sjedenja na hladnome. Najnoviji postupnik liječenja bolesnika s kroničnim oblicima sindroma prostatitisa, prikazan je na tablici 4 (4).

Liječenje asimptomatskog upalnog prostatitisa (4)

U većine muškaraca liječenje nije potrebno.

Dijagnoza	Uzročnik	Doza i duljina liječenja (tjedni)
Akutni bakterijski prostatitis	gram-negativne bakterije, pseudomonas, urogenitalne mikoplazme	2x500 mg/4-6
Kronični bakterijski prostatitis	gram-negativne bakterije, pseudomonas, urogenitalne mikoplazme	2x500 mg/4-12
Upalni oblik sindroma kronične boli u zdjelici - kronični nebakterijski prostatitis	nepoznat	2x500 mg/2-4

Tablica 5. Ciprofloksacin (Cipromed, PLIVA) u liječenju bolesnika sa sindromom prostatitisa

Dijagnoza	Uzročnik	Doza i duljina liječenja
Akutni bakterijski prostatitis	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Još nedefinirano
Kronični bakterijski prostatitis	gram-pozitivne bakterije	Preporuka (19): periodično davanje 1,0-1,5 g 4 ili više puta s razmakom 7 - 10 dana
Asimptomatski upalni prostatitis	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> gram-pozitivne bakterije	

Tablica 6. Azitromicin (Sumamed, PLIVA) u liječenju bolesnika sa sindromom prostatitisa

Antimikrobno liječenje provodi se prije endoskopije ili kirurškog zahvata u bolesnika s benignom prostatičnom hiperplazijom ili karcinomom prostate, u kojih je slučajno dokazana upala, u infertilnih osoba te ako je uzročnik prostatitisa *Chlamydia trachomatis*.

Umjesto zaključka

U liječenju bolesnika sa sindromom prostatitisa često se primjenjuju ciprofloksacin i azitromicin, pa su indikacije za primjenu tih dvaju antibiotika posebno prikazane na tablicama 5 i 6.

Literatura

- European Association of Urology: Guidelines on urinary and male genital tract infections. Arnhem, the Netherlands: Drukkerij Gelderland bv, 2002:49-56.
- MEARES EM, STAMEY TA. Bacteriologic localisation patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492-518.
- NICKEL JC. The pre and post massage test (PPMT): A simple screen for prostatitis. Tech Urol 1997;3:38-43.
- NICKEL JC. Prostatitis and related conditions. U: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, (ur.) Campbell's urology. Philadelphia: Saunders 2002: 604-30.
- DRACH GW, MEARES EM, FAIR WR, STAMEY TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain. Prostatitis or prostatodynia? J Urol 1978;120: 266.
- Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NICCK): Chronic Prostatitis Workshop, Bethesda, MD, Dec 7-8, 1995.
- WEIDER W, SCHIEFER HG, KRAUSS H, JANTOS CH, FRIEDRICH HJ, ALTMANNBERGER M. Chronic prostatitis: A thorough search for etiologically involved microorganisms in 1, 461 patients. Infection 1991;19 (Suppl 3):119-125.
- ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I, MARKOVINOVIĆ L, BEUS A, ŠTERK-KUZMANOVIĆ N, et al. Etiology of chronic prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2002;19:471-4.
- WEIDNER W, DIEMER TH, HUWE P, REINER M, LUDWIG M. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2002;19:466-70.
- KRHEN I, ŠKERK V, SCHÖNWALD S, MAREKOVIĆ Z. Klasifikacija, dijagnostika i liječenje sindroma parostatitisa. Liječ Vjesn 2002;124:89-98.
- MATSNI T, ARAKAWA S, KAMIDONO S. A fundamental and clinical study of bacterial biofilm in tissue from chronic prostatitis patients - intractable factor and bacterial biofilm. Nishinion J Urol 1997;59:173-80.
- NABER KG, WEIDNER W. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: Armstrong D, Cohen J, (ur.) Infectious Diseases. London: Mosby, 1999:2.58.1-2.58.6.
- NICKEL JC. Prostatitis: Evolving management strategies. Urol Clin North Am 1999;26:737-51.
- BJERKLUND JOHANSEN TE, GRÜNEBERG RN, GUIBERT J, HOFSTELLER A, LOBEL B, et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. Eur Urol 1998;34:457-66.
- NABER KG, BUSCH W, FOCHT J. The German Prostatitis Study Group. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long term follow-up. Int J Antimicrob Agents 2000;14:143-9.
- Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. MMWR 2002;51(No. RR-6).
- ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I, STRAČAČ Z, MARKOVINOVIĆ L, KRUŽIĆ V et al. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. J Chemother 2001;13:664-5.
- ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I, MARKOVINOVIĆ L, BARŠIĆ B, MAREKOVIĆ I, et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. J Chemother 2002;14:384-9.
- AMSDEN GW. Pharmacology of Azithromycin, *Chlamydia trachomatis* study group workshop. Brijuni, 19.-22. svibnja 2002.
- ŠKERK V, SCHÖNWALD S, GRANIĆ J, KRHEN I et al. Chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis* - diagnosis and treatment. J Chemother 2002;14:537-8.