

SUMAMED®

20 godina ponosa i povjerenja

AZITHROMYCIN

20 Years of Pride and Trust

## Prostatitis kao spolno prenosiva bolest

### *Prostatitis as a Sexually Transmitted Disease*

**Višnja Škerk**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Iako se ubrajaju u neuobičajene, netradicionalne i rijetke uzročnike prostatitisa, spolno prenosive bakterije *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* značajni su i važni uzročnici infekcije prostate. Sumamed® je lijek prvog izbora u liječenju prostatitisa uzrokovanog *C. trachomatis* i *U. urealyticum*. Preporučuje se u ukupnoj dozi od 4,0 do 4,5 g primijenjenoj intermitentno tijekom 3-4 tjedna.

**Ključne riječi:** azitromicin, spolno prenosive infekcije, prostatitis, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*

**Summary** Although they belong to unusual, non-traditional and rare causative agents of prostatitis, sexually transmitted bacteria *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* are important and significant causative agents of prostate infection. Sumamed® is the drug of choice in the treatment of prostatitis due to *C. trachomatis* and *U. urealyticum*. The recommended total dose is 4.0 to 4.5 g administered intermittently over 3-4 weeks.

**Key words:** azithromycin, sexually transmitted infections, prostatitis, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*

Sindrom prostatitisa čest je klinički entitet i naziv je za niz poremećaja funkcije prostate koji se klinički 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 (1). Polovica muškaraca barem jedanput u životu ima simptome sindroma prostatitisa (2). To je najčešća urološka dijagnoza u inače zdravih mladih muškaraca i razlog je četvrtini svih uroloških pregleda (3). 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 (4, 5).

Kronični je prostatitis kronična ili perzistentna infekcija prostate. Uključuje grupu bolesti bakterijske i nebakterijske etiologije. Težina kliničkih simptoma kroničnog prostatitisa procjenjuje se Upitnikom o simptomima kroničnog prostatitisa (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI) (6).

Uzročnici kroničnog prostatitisa traže se u segmentalnim uzorcima mokraće i eksprimatu prostate primjenom segmentalnoga lokalizacijskog testa donjeg urogenitalnog trakta (7).

Problemi vezani uz kronični prostatitis kontinuirano se istražuju, pa se neprekidno proširuje znanje o njegovoj etiologiji, dijagnozi i liječenju. Tradicionalnim uzročnicima

kroničnoga bakterijskog prostatitisa smatraju se *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa* (8). Danas više nije upitan značaj *Enterococcus* koji je u nekim studijama najčešće dokazivani uzročnik. *Chlamydia trachomatis* je najčešći bakterijski uzročnik spolno prenosivih infekcija i može uzrokovati sve oblike prostatitisa (9). Prostatitis mogu uzrokovati i drugi spolno prenosivi mikroorganizmi kao što su: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* i neki virusi (10-12). Ti se mikroorganizmi ubrajaju u neuobičajene, netradicionalne ili rijetke uzročnike prostatitisa (13-15). U više kliničkih studija dokazana je povezanost farmakološke eradikacije tih mikroorganizama i kliničkog izlječenja (8, 16).

Unatrag 20-ak godina u patogenezi kroničnog prostatitisa ističe se značenje bakterijskog biofilma (17, 18).

Kako je ovaj članak ciljano pisan za tematski broj časopisa MEDICUS "Sumamed® - 20 godina ponosa i povjerenja", u njemu ćemo se posebno osvrnuti na kronični prostatitis uzrokovan bakterijom – *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* i mogućnosti liječenja Sumamedom® koji je u indikacijama klamidijskog prostatitisa i prostatitisa uzrokovanog *Ureaplasma urealyticum* lijek prvog izbora. Posljednjih godina Sumamed® se primjenjuje u kombiniranoj terapiji kroničnog prostatitisa zajedno s ciprofloksacinom sa svrhom protuupalnog djelovanja i razbijanja biofilma (8, 19, 20).

## Etiologija sindroma prostatitisa – hrvatska iskustva

Prikazujemo istraživanje koje je provedeno u Zavodu za urogenitalne infekcije u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu od ožujka 1999. godine do lipnja 2008. godine, a odobrilo ga je Etičko povjerenstvo Klinike.

### Bolesnici

U 9-godišnjem razdoblju ukupno smo istražili 3.029 bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa. Svi su bili stariji od 18 godina i nisu imali strukturalne i funkcionalne abnormalnosti urogenitalnog trakta.

Kriteriji za uključivanje bili su prisutnost jednog ili više od nabrojanih simptoma u trajanju od 3 mjeseca:

1. uretralni simptomi (dizurija, polakizurija, nokturija, urgencija mokrenja, ostale disfunkcije mokrenja),
2. prostatički simptomi (bol i nelagodnost u donjem dijelu leđa, perinealno, suprapubično, ingvinalno te u području penisa i skrotuma),
3. seksualni simptomi (bol za vrijeme ejakulacije, erektilna disfunkcija).

### Metode

U svih bolesnika učinjeno je ovo:

- anamneza
- klinički status
- digitalno-rektalni pregled prostate
- ultrazvučni pregled urogenitalnog trakta
- obrisci uretre
- selektivni uzorci urina i eksprimata prostate po metodi četiriju čaša, Meares and Stamey tehnika (3).

Uretralni obrisci ispitani su na prisutnost *C. trachomatis*, *U. urealyticum* i *M. hominis*.

Kvantitativne segmentalne kulture i identifikacija bakterija te broj leukocita određivani su u tri mlaza mokraće (VB<sub>1</sub> – oko 10 ml prvog mlaza mokraće, VB<sub>2</sub> – srednji mlaz mokraće i VB<sub>3</sub> – uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate) i digitalno istisnutom eksprimatu prostate (EPS) (7). Rabile su se standardne mikrobiološke metode.

EPS ili VB<sub>3</sub> ispitani su na prisutnost *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* i *T. vaginalis*.

Urogenitalne mikoplazme dokazivane su testovima Mycoplasma duo i S.I.R. Mycoplasma test, vaginalni trihomonas kultivacijom na modificiranom DIAMOND hranilištu, a *C. trachomatis* bilo izolacijom na McCoyevim stanicama bilo DNA/RNA DIGENE hibridizacijom. Kultivacija *C. trachomatis* rađena je u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Do

31. prosinca 2002. godine identifikacija klamidije rađena je bojenjem po Lugolu, a od 1. siječnja 2003. godine rabi se imunofluorescentna tipizacija s monoklonskim antitijelima. Sve ostale mikrobiološke pretrage rađene su u laboratorijima Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

### Dijagnostički kriteriji (13, 21, 22)

#### Kronični bakterijski prostatitis

- prisutnost kliničkih simptoma
- prisutnost  $\geq 10$  leukocita u svakome vidnom polju 1 ml centrifugiranog uzorka EPS ili VB<sub>3</sub> gledano pod velikim povećanjem (hpf) u EPS ili VB<sub>3</sub>
- broj gram-negativnih bakterija  $\geq 10^3$  cfu/mL, ili broj gram-pozitivnih bakterija  $\geq 10^4$  cfu/mL u EPS ili VB<sub>3</sub>, ili nalaz bakterija od 10 ili više puta veći u EPS ili VB<sub>3</sub> od nalaza u VB<sub>1</sub> ili VB<sub>2</sub>.

#### Kronični prostatitis uzrokovan *C. trachomatis*

- prisutnost kliničkih simptoma
- prisutnost  $\geq 10$  leukocita/hpf u EPS ili VB<sub>3</sub>
- prisutnost *C. trachomatis* u EPS ili VB<sub>3</sub>
- odsutnost *C. trachomatis* u obrisku uretre
- odsutnost drugih mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa u obrisku uretre, EPS ili VB<sub>3</sub>.

#### Kronični prostatitis uzrokovan *U. urealyticum* i *M. hominis*

- prisutnost kliničkih simptoma
- prisutnost  $\geq 10$  leukocita/hpf u EPS ili VB<sub>3</sub>
- prisutnost *U. urealyticum* ili *M. hominis* u EPS ili VB<sub>3</sub>
- odsutnost *U. urealyticum* ili *M. hominis* u obrisku uretre
- odsutnost drugih mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa u obrisku uretre u EPS ili VB<sub>3</sub>.

#### Upalni oblik kroničnog sindroma zdjelice boli bez dokazane bakterijske infekcije

- prisutnost kliničkih simptoma
- prisutnost  $\geq 10$  leukocita/hpf u EPS ili VB<sub>3</sub>
- odsutnost mogućih bakterijskih uzročnika kroničnog prostatitisa u obrisku uretre u EPS ili VB<sub>3</sub>
- prisutnost vaginalnog trihomonasa u EPS ili VB<sub>3</sub>.

#### Neupalni oblik kroničnog sindroma zdjelice boli bez dokazane infekcije

- prisutnost kliničkih simptoma
- odsutnost leukocita u EPS ili VB<sub>3</sub>

- odsutnost mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa u obrisku uretre u EPS ili VB<sub>3</sub>

U EPS ili VB<sub>3</sub> nisu traženi *M. genitalium*, virusi niti gljive.

## Rezultati

Tablica 1. Etiologija sindroma kroničnog prostatitisa u razdoblju od 1999. do 2008. godine (13, 21, 22)

Mikroorganizmi potvrđeni u EPS ili VB <sub>3</sub>	Bolesnici		
	> 10 L/hpf u EPS br. (%)	< 10 L/hpf u EPS br. (%)	Ukupan broj (%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	302 (15,46)	456 (43,26)	767 (25,16)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	211 (10,80)	101 (9,40)	312 (10,30)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	158 (8,09)	63 (5,86)	221 (7,30)
<i>Escherichia coli</i>	213 (10,90)	20 (1,86)	233 (7,69)
<i>Enterococcus</i>	173 (8,85)	29 (2,70)	202 (6,67)
<i>Proteus mirabilis</i>	73 (3,74)	7 (0,65)	80 (2,64)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34 (1,74)	4 (0,37)	38 (1,25)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	37 (1,89)	12 (1,12)	49 (1,62)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (0,26)	2 (0,19)	7 (0,23)
<i>Mycoplasma hominis</i>	15 (0,77)	12 (1,12)	27 (0,89)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0,10)	2 (0,19)	4 (0,13)
Miješana infekcija	74 (3,79)	31 (2,88)	105 (3,47)
Nijedan	657 (33,62)	327 (30,42)	984 (32,49)
<b>Ukupno</b>	<b>1954 (64,5)</b>	<b>1075 (35,5)</b>	<b>3029</b>

Analizirano je ukupno 3.029 bolesnika, njih 1.954 (64,5%) s kroničnim upalnim oblikom sindroma prostatitisa i 1.075 (35,5%) s neupalnim oblikom (tablica 1). Velika učestalost (66,4%) etiološki dokazanoga kroničnog upalnog oblika sindroma prostatitisa – kroničnoga bakterijskog prostatitisa i upalnog oblika kroničnog sindroma zdjelice boli, tumačimo selektivnom, već probranom, populacijom bolesnika koji su u našu Kliniku upućeni zbog sumnje na infekciju od nadležnih liječnika obiteljske medicine, urologa ili ginekologa svojih partnerica. Upitno je kojim kategorijama sindroma prostatitisa pripadaju bolesnici koji nemaju leukocite u EPS ili VB<sub>3</sub>, a imaju dokazane potencijalne uzročnike kroničnog prostatitisa.

*Chlamydia trachomatis* bila je uzročnik u 302 (15,46%), vaginalni trihomonas u 211 (10,80%), *Ureaplasma urealyticum* u 158 (8,09%), a *Mycoplasma hominis* u 15 (0,77%) bolesnika s kroničnim upalnim oblikom sindroma prostatitisa. Spolno prenosivi mikroorganizmi bili su u na-

ših bolesnika uzročnici više od trećine kroničnih upalnih oblika sindroma prostatitisa.

## Mjesto i uloga Sumamed<sup>®</sup> u liječenju prostatitisa uzrokovanog *C. trachomatis* i *U. urealyticum*

Dvadeset godina je prošlo od prve registracije tada novog originalnoga hrvatskog 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<sup>®</sup>. Ispitivan je u nizu kontroliranih kliničkih studija, primalo ga je više milijuna bolesnika, pokazao se djelotvoran prema brojnim uzročnicima različitih kliničkih sindroma, razmatrane su i otklonjene predrasude i nedoumice o njegovoj primjeni (23). Kliničkom primjenom Sumamed<sup>®</sup> postignut je u svjetskim razmjerima bitan napredak u liječenju spolno prenosivih infekcija (24). Sumamed<sup>®</sup> se dobro apsorbira nakon oralne primjene i brzo distribuira u tijelu postižući visoke koncentracije u tkivima. Kao slaba baza lako prolazi kroz staničnu membranu, nakuplja se intracelularno, uglavnom u lizosomima. U visokim koncentracijama nalazi se u upalno promijenjenom tkivu i zbog toga što ga fagociti, polimorfonuklearni leukociti i makrofagi prenose na mjesto infekcije i ondje otpuštaju (25). Tkivne su koncentracije znatno više od serumskih i ostaju visoke pet do sedam dana nakon posljednje doze, iz čega proistječe produženi antimikrobni učinak unatoč tomu što se uzima kratko. MIC<sub>90</sub> Sumamed<sup>®</sup> za *C. trachomatis* je 0,12-0,25 mg/L, a za *U. urealyticum* je 0,5 mg/L (25). Znatna je klinička prednost Sumamed<sup>®</sup> jednokratno doziranje u liječenju akutnih nekompliciranih uretritisa i cervicitisa. Tkivne koncentracije u prostati i uterusu ostaju visoke i do deset dana nakon uzimanja lijeka i višestruko premašuju minimalne inhibitorne koncentracije za *C. trachomatis*.

Sumamed<sup>®</sup> zadovoljava kriterije propisane od Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za izbor lijeka u liječenju spolno prenosivih infekcija (SPI) uzrokovanih osjetljivim uzročnicima (tablica 2.) (24).

Tablica 2. Kriteriji za izbor lijeka u liječenju spolno prenosivih infekcija

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. jednokratna primjena
6. peroralna primjena
7. mogućnost primjene kod trudnica

Učinkovit je kod simptomatskog i asimptomatskog tijeka infekcije, njegova primjena minimalno utječe na način života bolesnika, postoji mala mogućnost slučajnog propuštanja uzimanja lijeka, aktivan je na više različitih uzročnika SPI.

Protuupalno djelovanje Sumameda® utječe na više inflamatornih procesa kao što su migracija neutrofila, oksidativno sagorijevanje fagocita, kao i na produkciju proinflatornih citokina, a dokazano je njegovo djelovanje i na bakterijski biofilm (19).

Ispitivanjem 304-ju izolata *C. trachomatis* iz uretre i eksprimata prostate dokazano je da su azitromicin i ofloksacin najdjelotvorniji lijekovi za infekciju uzrokovanu *C. trachomatis*, a da su ciprofloksacin i doksiciklin slabo djelotvorni (26).

U liječenju kronične klamidijske infekcije prostate uspoređivali smo djelotvornost pulsne primjene Sumameda® primijenjenog u dozi 1,0 ili 1,5 g na tjedan tijekom 3 i 4 tjedna u usporedbi s doksiciklinom i ciprofloksacinom primijenjenim u standardnim dozama za kronični prostatitis u identičnom razdoblju (27, 28). Također smo usporedno ispitivali djelotvornost pulsne terapije Sumamedom® primijenjenim u dozi 1,5 g na tjedan 3 ili 4 tjedna, dakle djelotvornost ukupne doze Sumameda® od 4,5 i 6,0 g (29). Kada je Sumamed® primijenjen u ukupnoj dozi od 4,5 g odnosno 6,0 g, bolesnici su ga primali kao trodnevnu terapiju 1x500 mg na tjedan 3, odnosno 4 tjedna.

Kada je Sumamed® primijenjen u ukupnoj dozi od 4,0 g, bolesnici su ga primali kao jednokratnu jednodnevnu terapiju 1 x 1,0 g na tjedan 4 tjedna. Usporedbom kliničke (72%, 70% i 72%) i bakteriološke (79%, 80% i 81%) djelotvornosti svih ukupnih doza (4,0; 4,5; i 6,0) Sumameda® pokazalo se da je u liječenju kronične infekcije prostate uzrokovane *C. trachomatis* jednako učinkovita bila primjena 4,0; 4,5 i 6,0 g Sumameda®. U liječenju bolesnika s kroničnom infekcijom prostate uzrokovanom *U. urealyticum* usporedno smo ispitivali djelotvornost 4,5 g azitromicina

primijenjenog u trodnevnoj dozi 1 x 500 mg na tjedan 3 tjedna i doksiciklina primijenjenog u dozi 2 x 100 mg u istom razdoblju. Klinička (69%, 68%) i bakteriološka (78%, 74%) djelotvornost u obje grupe bolesnika nisu se statistički razlikovale (30).

Naše preporuke za liječenje prostatitisa uzrokovanog *C. trachomatis* i *U. urealyticum* prikazane su na tablici 3 (31).

Tablica 3. Preporuke za primjenu Sumameda® u liječenju prostatitisa uzrokovanog *C. trachomatis* i *U. urealyticum*

Indikacija	Sumamed® doza i duljina liječenja
Prostatitis	1 x 500 mg – 3 dana u tjednu / 3 tjedna
• akutni	(ukupno 4,5 g)
• kronični	ili
• asimptomatski	1 x 1,0 g na tjedan / 4 tjedna
	(ukupno 4,0 g)

I drugi autori ističu da je za liječenje klamidijskog prostatitisa potrebna najniža doza Sumameda® 3,0 g, a da je optimalna doza 6,0 g (32, 33).

Respektirajući djelovanje azitromicina na bakterijski biofilm i njegovo protuupalno djelovanje, talijanski liječnici ističu djelotvornost azitromicina kao dijela 6-tjedne kombinirane terapije (ciprofloksacin i azitromicin) kroničnoga bakterijskog prostatitisa (8, 20).

## Zaključak

Prostatitis je spolno prenosiva bolest s obzirom na to da ga mogu uzrokovati različiti spolno prenosivi mikroorganizmi. Sumamed® je lijek prvog izbora u liječenju prostatitisa uzrokovanog spolno prenosivim bakterijama *C. trachomatis* i *U. urealyticum*. Preporučuje se ukupno 4,0 do 4,5 g Sumameda® primijenjenog intermitentno 3-4 tjedna.

## Literatura

1. NABER KG, WEIDNER W. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: Cohen J, Powderly WG. ur. Infectious Diseases. 2. izd. Edinburgh: Mosby; 2004, str. 745-51.
2. COLLINS MM, STAFFORD SR, O'LEARY MP, BARRY MJ. How common is prostatitis? A national survey of Physician visits. J Urol 1998;159(4):1224-8.
3. ROBERTS RO, JACOBSEN SJ. Epidemiology of prostatitis. Curr Urol Rep 2000;1(2):135-41.
4. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NICCK): Chronic Prostatitis Workshop. December 7.-8., Bethesda, Maryland, 1995.

5. KRIEGER JN, NYBERG L JR, NICKEL JC. NIH Consensus Definition and Classification of Prostatitis. *JAMA* 1999;281:236-7.
6. LITWIN MS, McNAUGHTON-COLLINS M, FOWLER FJ JR i sur. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. *Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol* 1999;162:369-75.
7. MEARES EM, STAMEY TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5:492-518.
8. MAGRI V, TRINCHIERI A, CERIANI I i sur. Eradication of unusual pathogens by combination pharmacological therapy is paralleled by improvement of signs and symptoms of chronic prostatitis syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:93-8.
9. STAMM WE, JONES RB, BATTEIGER BE. *Chlamydia trachomatis*. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and practice of infectious diseases. 6. izd. London: Churchill Livingstone; 2005, p. 2240-54.
10. WEIDNER W, SCHIEFER HG, KRAUSS H, JANTOS C, FRIEDRICH HJ, ALTMANNBERGER M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19 (Suppl 3):S119-25.
11. MCKAY TC, ALBALA DM, SENDELBACH K, GATTUSO P. Cytomegalovirus prostatitis. Case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 1994;26(5):535-40.
12. DOBLE A, HARRIS JR, TAYLOR-ROBINSON D. Prostatodynia and herpes simplex virus infection. *Urology* 1991;38(3):247-8.
13. ŠKERK V, KRHEN I, SCHÖNWALD S i sur. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(Suppl.1):S53-6.
14. NICKEL JC, ZADEIKIS N, SPIVEY JM, WU SC. Clinical significance and management of chronic prostatitis associated with gram positive bacteria. *Eur Urol Suppl* 2005;4(3):95.
15. KRIEGER JN, TAKAHASHI S, RILEY D. Chronic Prostatitis: Role of Uncommon Organisms. *Eur Urol Suppl* 2003;2(2):19-22.
16. ŠKERK V, ROGLIĆ S, ČAJIĆ V i sur. Comparison of clinical symptoms scored by the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptoms Index (NIH-CPSI) and laboratory results for the assessment of clinical and bacteriological efficacy of antimicrobial treatment in patients with chronic prostatitis syndrome *J Chemother* 2009;21:181-7.
17. SENO Y, KARIYAMA R, MITSUHATA R, MONDEN K, KUMON H. Clinical implications of biofilm formation by *Enterococcus faecalis* in the urinary tract. *Acta Med Okayama* 2005;59(3):79-87.
18. GUERCINI F, PAJONCINI C, BARD R i sur. Echoguided drug infiltration in chronic prostatitis: results of a multi-centre study. *Arch Ital Urol Androl* 2005;77(2):87-92.
19. SIVAPALASINGAM S, STEIGBIGEL NH. Macrolides, clindamycin and ketolides. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6. izd. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005, str. 396-7.
20. MAGRI V, TRINCHIERI A, POZZI G i sur. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:549-56.
21. ŠKERK V, ČAJIĆ V, MARKOVINOVIĆ L i sur. Etiology of chronic prostatitis syndrome in patients treated at the university hospital for infectious diseases "Dr. Fran Mihaljević" from 2003 to 2005. *Coll Antropol* 2006;30 (Suppl 2):145-9.
22. ŠKERK V, MARKOVINOVIĆ L, ZEKAN S i sur. The significance of *Chlamydia trachomatis* in urethritis and prostatitis – differences in therapeutic approach – Croatian experience. *J Chemother* 2009;21:63-7.
23. FRANCETIĆ I. Azitromicin – 10 godina od prve registracije – ponos i predrasude. *Pharmaca* 1999;37:149-58.
24. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infection. Geneva:WHO;2003.
25. Sumamed®. Monografija. PLIVA d.d., Zagreb.
26. SMELOV V, PEREKALINA T, GORELOV A, SMELOVA N, ARTEMENKO N, NORMAN L. *In vitro* activity of fluoroquinolones, azithromycin and doxycycline against *chlamydia trachomatis* cultured from men with chronic lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2004;46(5):647-50.
27. ŠKERK V, KRHEN I, LISIĆ M. i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:188-91.
28. ŠKERK V, SCHÖNWALD 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.
29. 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.
30. ŠKERK V, MAREKOVIĆ I, MARKOVINOVIĆ L i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Chemotherapy* 2005;52:9-11.
31. ŠKERK V, KRHEN I, FRANCETIĆ I i sur. New View on Treatment of Sexually Transmitted Diseases with Azithromycin. *Medicus* 2004;13:247-53.
32. IVANOV DD, OSIPENKO ED, IVANOVA TP. Doses of Sumamed in the treatment of genitourinary infections. *Kliničeskaja antibiotikoterapija* 2003;24(4):1-3.
33. GORPINCHENKO II, BOYKO NI. STDs (sexually transmitted diseases) and TORCH infections. Complicated genitourinary chlamydiosis. 2002:79-82.

**Adresa za dopisivanje / Corresponding Address**

Prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med.  
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
 10000 Zagreb, Mirogojska c. 8  
 e-mail: vskerk@bfm.hr

**Primljeno / Received**

3. 3. 2009.  
 March 3, 2009

**Prihvaćeno / Accepted**

20. 3. 2009.  
 March 20, 2009

**Sumamed<sup>®</sup>**  
azitromicin



*20 godina ponosa i povjerenja!*

Upalna  
bolest  
zdjelice

 **PLIVA**

**PLIVA**  antibiotici