

## Primjena azitromicina u ginekologiji

### *Azithromycin in Gynecology*

**Deni Karelović**

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

Klinički bolnički centar Split

21000 Split, Spinčićeva 1

**Sažetak** Azitromicin se u ginekološkoj praksi često rabi. Lijek je izbora u liječenju infekcija uzrokovanih sljedećim bakterijama: *Chlamydia trachomatis* serovarâ D-K, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* i genitalnih mikoplazmi (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*). Alternativni je lijek u liječenju infekcija uzrokovanih sljedećim uzročnicima: *Chlamydia trachomatis* serovar L, *Treponema pallidum*, *Calymmatobacterium granulomatis* i *Toxoplasma gondii*. U hrvatskoj ginekološkoj praksi sve su spomenute infekcije rijetke, osim one uzrokovane klamidijom i eventualno mikoplazmama. Nove smjernice u liječenju infekcija u ginekologiji sve više preporučuju promptno i empirijsko liječenje. Razlozi su ozbiljne potencijalne komplikacije i odnos cijene i učinka. Naime, cijena same laboratorijske dijagnostike često višekratno premašuje cijenu liječenja. Stoga se azitromicin u ginekološkoj praksi često empirijski rabi kao lijek izbora za niz infekcija. Osobito danas kada mu je cijena višestruko niža i može se propisivati jednokratno, što značajno utječe na djelotvornost liječenja, a u novije se vrijeme daje i trudnicama.

**Ključne riječi:** azitromicin, *Chlamydia trachomatis*

**Summary** Azithromycin is frequently used in gynecological practice. It is the drug of choice in the treatment of infections due to *Chlamydia trachomatis* serovars D-K, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Haemophilus ducreyi*, and to genital mycoplasmas (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*). It is an alternative drug for infections caused by *Chlamydia trachomatis* serovar L, *Treponema pallidum*, *Calymmatobacterium granulomatis* and *Toxoplasma gondii*. In the Croatian gynecological practice, all above mentioned infections are rare except for those caused by *Chlamydia trachomatis* and possibly Mycoplasmas. New guidelines for the treatment of gynecological infections increasingly recommend prompt and empiric treatment. The main reasons for such an approach are very serious potential complications and the cost-benefit ratio. The costs of laboratory diagnostics often exceed the costs of treatment. This is the reason for the frequent use of azithromycin as a drug of choice in various gynecological infections. This is especially true today when its price is significantly lower and it can be prescribed as a single-dose therapy, which significantly increase the treatment effectiveness. Recent studies have also confirmed its safety in pregnancy.

**Key words:** azithromycin, *Chlamydia trachomatis*

### *Azitromicin*

Azitromicin je antibiotik proširenog antimikrobnog spektra djelovanja. Pripada novoj generaciji makrolida poznatoj pod nazivom azalidi. To je jedan od najpoznatijih hrvatskih proizvoda, otkriven u PLIVI. Veže se na 50S-podjedinicu bakterijskog ribosoma i tako inhibira translaciju mRNA, tj. sintezu bakterijskih proteina. Ribosomi su mjesto sinteze proteina. Vežanjem za ribosom antibiotik sprječava sintezu proteina tog patogena dovodeći do pogrešnog čitanja slijeda aminokiselina i na taj način onemogućava funkcioniranje patogene stanice. Učinak azitromicina je primarno bakteriostatski, ali ostvarivanjem visokih koncentracija u upalno promijenjenim tkivima djeluje i baktericidno.

U ginekološkoj se praksi često rabi, štoviše lijek je izbora

za niz infekcija. Ima povoljne farmakološke osobine, klinički i bakteriološki je djelotvoran i dobro podnošljiv, a dozira se jednokratno pa osigurava 100%-tnu suradljivost bolesnika (*compliance*). Danas kada mu je cijena višestruko niža, a može se propisivati i trudnicama, indikacije postaju sve brojnije.

Lijek je izbora u liječenju infekcija uzrokovanih sljedećim bakterijama: *Chlamydia trachomatis* serovarâ D-K, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* i genitalnih mikoplazmi (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*). Alternativni je lijek u liječenju infekcija uzrokovanih sljedećim uzročnicima: *Chlamydia trachomatis* serovar L, *Treponema pallidum*, *Calymmatobacterium granulomatis* i *Toxoplasma gondii*. Na tablici 1. prikazani su uzročnici sa sindromima koje mogu izazvati, kod kojih se azitromicin ordinira kao lijek izbora ili alternativni lijek.

Tablica 1. Uzročnici i sindromi, kod kojih se azitromicin preporučuje kao lijek izbora ili alternativni lijek, u ginekološkoj praksi

UZROČNICI	SINDROM	AZITROMICIN	
		LIJEK IZBORA	ALTERNATIVNI LIJEK
<i>Chlamydia trachomatis</i> serovara D do K	Urethritis Mukopurulentni cervicitis Zdjelična upalna bolest (PID) Perihepatitis Bartolinitis Proktitis Konjunktivitis Faringitis Rinitis Bronhitis Pneumonitis Pneumonija Reiterov sindrom Endokarditis s negativnom kulturom	1 g*	
<i>Chlamydia trachomatis</i> serovara L	Lymphogranuloma venereum		1 g/tjedan x 3
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonoreja	2 g	
<i>Treponema pallidum</i>	Rani sifilis		2 g
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Chancroid	1 g	
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Donovanosis Granuloma inguinale		1 g/tjedan x ≥ 3
Genitalne mikoplazme <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma spp.</i>	Cervicitis Urethritis Endometritis Vaginoza	1 g	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toksoplazmoza		+

\*Napomena: azitromicin u dozi od 1 g jednokratno preporučena je terapija izbora za akutni - nekomplikirani oblik klamidijskog cervicitisa ili uretritisa

U ginekologiji se najčešće primjenjuje per os, no u bolničkim uvjetima u posljednje se vrijeme sve češće primjenjuje i parenteralno u slučaju PID-a. Na tablici 2. navedene su indikacije hospitalizacije oboljelih od PID-a (1).

Tablica 2. Kriteriji za hospitalizaciju oboljelih od PID-a (1)

Ne može se isključiti akutni abdomen (npr. appendicitis)
Trudnoća
Rezistencija na oralno liječenje
Netoleriranje oralnog liječenja (povraćanje, proljev)
Teško oboljeli (visoka temperatura, peritonitis)
Tubeovarijski apsces

U hrvatskoj ginekološkoj praksi sve su spomenute infekcije opisane na tablici 1. rijetke, osim onih uzrokovanih klamidijom i eventualno mikoplazmama. Stoga u daljnjem tekstu ima smisla detaljnije pisati jedino o genitalnoj infekciji uzrokovanoj klamidijom trahomatis serovara D do K, koja može inficirati cilindrične i prijelazne epitelne stanice sluznice uretre, endocerviksa, endometrija, tuba, anorektuma, respiracijskog sustava i konjunktive (2). Ipak detaljniji pregledni rad posvećen samo genitalnim infekcijama uzrokovanim klamidijom trahomatis, serovarâ D-K bit će tiskan u nekom od idućih brojeva ovog časopisa.

## Genitalne infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis serovara B i D do K

**Chlamydia trachomatis** (KT) je sićušna, kokoidna, nepokretna, gram-negativna, obligatno intracelularna bakterija, koja najčešće inficira skvamokolumnarni epitel, poznatog i malenog genoma (2).

## Epidemiologija

KT je najčešća spolno prenosiva bakterija. Jedan je od vodećih uzroka zdjelične upalne bolesti i neplodnosti žena. Infekcija je najčešće asimptomatska, ali često uzrokuje ozbiljne komplikacije. Predisponirajući čimbenici genitalne infekcije žena klamidijom trahomatis jesu: adolescencija, prethodne infekcije KT-om, rani početak spolne aktivnosti, učestalost i priroda spolnog života (promiskuitet), broj spolnih partnera, cervikalna ektopija, niži socioekonomski status, vaginoza i vrsta kontracepcije, tj. neuporabe barijernih metoda. Rizične skupine su: spolno aktivni u dobi od 15 do 25 godina (čine oko 80% inficiranih), prostitutke (oko 30% inficiranih) i novorođenčad inficiranih trudnica. Klamidijska infekcija u Hrvatskoj spada u zarazne bolesti koje se prijavljuju na temelju Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti i Pravilnika o načinu prijavljivanja zaraznih bolesti.

## Patogeneza

Klamidija se prenosi kontaktom: vaginalnim iscjetkom (vaginalnim spolnim odnosom, prolazom djeteta kroz porođajni kanal inficirane majke ili autoinokulacijom rukama na oko), spermom (spolnim odnosom s inficiranim partnerom – vaginalni, oralni, analni), očnim sekretom i krvlju. Vjerojatnost prenošenja infekcije jednim spolnim odnosom je 20-50% (3).

Glavni uzrok oštećenja tkiva je imunosni – odgođena reakcija kasne preosjetljivosti, kao odgovor na toplinski šokni protein. Tkiva se oštećuju u obliku priraslica i ožiljaka što uzrokuje neplodnost, jer tube postanu neprohodne ili djelomično s džepovima pa dolazi do ektopične trudnoće (3).

### Patogeneza perzistentne infekcije

Koncept perzistentne klamidijske infekcije odavno je poznat (4). U *in vitro* uvjetima je dokazano da gama-interferon može izazvati perzistenciju (5). Aktivnost metabolizma se reducira, dok se produkcija bakterijske stijenke zaustavlja, a time i glavnih proteina vanjske membrane (eng. *Major Outer Membrane Proteins – MOMP*) te se formiraju atipična retikularna tjelešca. Ovom se činjenicom objašnjavaju mnogi lažno negativni nalazi dobiveni konvencionalnim dijagnostičkim testovima. Dokazano je da klamidija može prijeći u perzistentno stanje, osim nakon djelovanja  $\gamma$ -interferona i penicilina (6, 7) ili restrikcije hranjivih tvari (8). Dokazano je da endometralne stanice, prethodno izložene penicilinu, postaju rezistentne na azitromicin u *in vitro* uvjetima (9). *In vivo* su videne žive, no atipične forme klamidije. Klamidijska DNK i antigen često se mogu dokazati u biopatu tube neplodnih žena u kojih je kultura negativna (10). Čimbenici koji omogućavaju razvoj perzistentne infekcije su: multiple, rekurentne infekcije, trajanje infekcije duže od 2 mjeseca, prethodne infekcije KT-om, neučinkovitost prethodno provedenog liječenja i insuficijencija imunosnog sustava (11-13).

## Klinička slika

Infekcija je asimptomatska u više od 80% žena pa se naziva *tihā infekcija* (14). Ipak, moguća simptomatologija obuhvaća obilniji mukopurulentni vaginalni iscjedak, dizuriju, dispareuniju, bol u donjem dijelu trbuha i abnormalno vaginalno krvarenje. Toth i suradnici upozorili su na važnost klamidijskog endometritisa kod abnormalnog uterinog krvarenja, a osobito važan prediktor je nalaz makrofaga (15). Na tablici 3. prikazani su simptomi i znakovi KT-infekcija u žena.

Treba razlikovati *nekompliciranu, kompliciranu i perzistentnu* klamidijsku infekciju. Može se manifestirati (1-3 tjedna poslije transmisije): uretritisom, proktitisom, mukopurulentnim cervicitisom (MPC) (*nekomplicirana*). Uzrokuje ozbiljne komplikacije (*komplicirana infekcija*): PID, bartolinitis, perihepatitis (*Fitz-Hugh-Curtisov sindrom*), reaktivni artritis, tubarnu neplodnost, ektopičnu trudnoću, bolest no-

Tablica 3. Simptomi i znakovi KT infekcije u žena

Najčešće asimptomatski
Cervicitis
Vaginalni iscjedak
Dizurija
Bolnost u donjem dijelu trbuha (PID)
Abnormalno vaginalno krvarenje (endometritis)
Dispareunija
Konjunktivitis
Proktitis (najčešće asimptomatski)

vođenčeta. Simptomatologija, ako postoji, ovisi o zahvaćenom ili zahvaćenim organima, no javlja se nakon 2-3, a ponekad i nakon 6 tjedana (16).

## Komplikacije

Neliječena KT-infekcija može uzrokovati ozbiljne komplikacije (tablica 4). Ascendentna infekcija uzrokuje endometritis i salpingitis, tj. PID iz kojeg se mogu razviti neplodnost, ektopična trudnoća i kronična zdjelična bol. Žene inficirane KT-om, ako se ne liječe, obole od PID-a u 30-40%, 20% postane neplodno, a u 18% razvije se kronična zdjelična bol. KT se može naći u tubama ili endometriju u 50% oboljelih od PID-a (17, 18). Žene s PID-om u anamnezi imaju oko 10 puta veći rizik od razvoja neplodnosti. Taj se rizik udvostručuje sa svakom novom upalom pa varira od 8% nakon prve epizode salpingitisa do 40% nakon treće. Osim broja infekcija važan čimbenik neplodnosti je i jačina infekcije (19). Ektopična trudnoća je 7-10 puta češća u žena koje su preboljele PID (20). Rizik se udvostručuje sa svakom epizodom PID-a, od 6% nakon prve do 22% nakon tri ili više epizoda. I težina bolesti povećava rizik od razvoja komplikacija (21, 22). Klamidijska infekcija povećava rizik od infekcije HIV-om, zbog upale genitalne sluznice (23).

Tablica 4. Posljedice neliječene infekcije KT-om u žena

PID
Ektopična trudnoća
Neplodnost
Kronična zdjelična bol
Reiterov sindrom

Legenda: PID - *pelvic inflammatory disease*

## Dijagnostika

Klamidijska infekcija je najčešće asimptomatska, a često uzrokuje teške komplikacije, pa je pravodobna dijagnoza od osobite važnosti. Dijagnostika bi trebala biti što osjetljivija i specifičnija, a ženama što jednostavnija i neinvazivna.

Anamneza bi trebala obuhvaćati pitanja o socioekonomskom statusu, seksualnom ponašanju, vrsti kontracepcije, preboljelim spolno prenosivim bolestima. Tijekom pregleda u spekulum valja pažljivo prikazati cerviks uterusa i tražiti znakove mukopurulentnog cervicitisa. Palpacijski treba tražiti bolnu osjetljivost uterusa i adneksa zbog eventualnog ascendentnog širenja upale te razvoja zdjelične upalne bolesti.

Urogenitalna infekcija KT-om u žena dijagnosticira se testiranjem obrisaka endocerviksa, vagine ili urina. Rektalni obrisak uzima se pacijentima koji prakticiraju analni odnos, tj. kod sumnje na klamidijski proktitis. Za ispitivanje klamidijske infekcije u spomenutim uzorcima mogu se rabiti: kultura stanica, direktna imunofluorescencija (engl. *direct fluorescent antibody* – DFA), enzimski imunoesej (engl. *enzyme immunoassay* – EIA), tekućinska hibridizacija nukleinske kiseline (engl. *hybrid capture*) i amplifikacija deoksiribonukleinske kiseline (engl. *nucleic acid amplification techniques* – NAAT). Treba znati da serološki testovi nisu korisni, osim u djece u dobi do 3 mjeseca, i to IgM-serologija u dijagnostici KT-pneumonije (16).

**Središte za kontrolu i prevenciju bolesti** (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) Sjedinjenih Američkih Država (SAD) preporučuje svima pozitivnima na KT učiniti testiranje i na ostale spolno prenosive bolesti (22). Kanadske smjernice svima KT-pozitivnima preporučuje učiniti (16):

- test na *N. gonorrhoeae* (što u Hrvatskoj zasigurno nije potrebno)
- serološki test na sifilis
- testiranje na HIV (ni to zasada u našoj sredini nije potrebno)
- cijepljenje za hepatitis B i eventualno za HPV (ako već nisu cijepljene).

**Izolacija na kulturi stanica** (najčešće McCoyeva ili alternativno HeLa, BGMK, Hep-2, HL, Vero cell) nekad je bila *zlatni standard* u dijagnostici infekcije KT-om. Danas je to tradicionalna, spora (72 h), zahtjevna, skupa i slabo osjetljiva metoda, koja primjenu u praksi ima u sudskoj medicini radi otkrivanja isključivo živih KT-a i 100%-tne specifičnosti. Osjetljivost se povećava upotrebom endocervikalne četkice (ne kod trudnica) i pravilnom tehnikom uzimanja uzorka te što hitnijim transportom u laboratorij (bez zamrzavanja). Treba znati da drvo inhibira KT pa drvene štapiće valja zamijeniti plastičnima (2).

**Amplifikacija deoksiribonukleinske kiseline (NAAT)**, kao lančana reakcija ligazom – LCR (engl. *ligase chain reaction*), lančana reakcija polimerazom – PCR (engl. *polymerase chain reaction*) i TMA (engl. *transcription-mediated amplification*) testovi su izbora, tj. novi *zlatni standard* u dijagnostici urogenitalne infekcije KT-om, iako je izolacija na kulturi stanica metoda s najvišom specifičnošću (24). Riječ je o najosjetljivijem testu, zbog čega ga je Agencija za hranu i lijekove SAD-a (engl. *Food and Drug Administration*

– FDA) odobrila za dijagnostiku KT-a. Jedini limitirajući čimbenik je cijena (2).

**LCR** (engl. *ligase chain reaction*) vaginalnog obrisaka ili urina, prema mnogima bit će budući (ponegdje već sadašnji) *zlatni standard*, zbog visoke osjetljivosti (90%) i specifičnosti (100%). Uz to žena može sama uzeti uzorak (urin ili vaginalni obrisak) pa ne mora odlaziti na dodatni ginekološki pregled. Prilikom samouzimanja urina preporučuje se uzeti početnih 10–20 mL urina, a ne sredinu mlaza kako se to preporučuje za kulturu. Poželjno je ne mokriti prethodnih 1-2 sata i pohraniti na temperaturu od 2 do 8 °C (25–27). Ipak, na velikom uzorku ispitanica, Chernesky i suradnici prikazali su da je ženama najjednostavnije i najpraktičnije da same uzmu vaginalni obrisak, čak prihvatljivije nego urin (28). Štoviše, Schachter i suradnici dokazali su da je samouzimanje vaginalnog obrisaka preciznija metoda u odnosu na cervikalne obriske i na samouzimanje urina (29).

**Vrstu uzorka za laboratorijsku dijagnostiku** važno je znati odabrati. Za probir, dakle za asimptomatske osobe, najjednostavniji, najneinvazivniji i najosjetljiviji test je LCR vaginalnog obrisaka ili LCR urina, koji u Hrvatskoj, nažalost, još nije u rutinskoj primjeni. Za potrebe sudske medicine *zlatni standard* je izolacija na kulturi, jer je to test 100%-tne specifičnosti. Simptomatskim ženama tijekom ginekološkog pregleda je prikladno uzeti cervikalni obrisak za neki od testova detekcije nukleinske kiseline. Serologija, određivanjem IgM-protutijela prikladan je test za dijagnostiku KT-pneumonije u novorođenčadi, tj. za djecu mlađu od 3 mjeseca. Osim spomenutog uzorka urina i cervikalnog obrisaka mogu se još rabiti: vaginalni, uretralni, rektalni, konjunktivalni (kultura, EIA, DFA), nazofaringalni (za dob < 6 mjeseci, kultura) i obrisak usne šupljine. Za dijagnostiku PID-a može se rabiti i bioplat endometrija ili fimbrija tube uzetih tijekom kiretaže ili histeroskopije, tj. laparoskopije ili laparotomije (30, 31).

**Dijagnostika perzistentne infekcije** nije jednostavna. Kad je klamidijski test pozitivan, s velikom sigurnošću riječ je o infekciji, no negativan test nije siguran pokazatelj da ispitanica nije inficirana. Klamidijska infekcija u domaćina uzrokuje otpuštanje  $\gamma$ -interferona, što je *in vitro* dokazano da uzrokuje perzistenciju, prestanak produkcije stijenka, a time i MOMP-a. Većina konvencionalnih testova na KT temelji se na otkrivanju MOMP-a pa se stoga perzistirajuća infekcija često ne može otkriti ovim metodama (31, 32).

## Liječenje

Cilj je liječenja spriječiti razvoj ozbiljnih komplikacija i prijenosa infekcije na spolne partnere ili na novorođenče ako se radi o trudnici (22).

Liječenje je indicirano u sljedećim situacijama (22):

- pozitivni klamidijski test
- dijagnosticirani sindrom kompatibilan s klamidijском infekcijom, ne čekajući rezultate klamidijskog testa
- ako je spolnom partneru dijagnosticirana infekcija KT-om
- ako je dijagnosticirana infekcija s *N. gonorrhoeae*, jer se tada koinfekcija KT-om nalazi u 20-42% žena (33, 34). (Infekcija najserijom je u našoj sredini sporadična pa ovakav protokol nije opravdan.)

Sve spolne partnere treba informirati, testirati i liječiti, čak ako su i asimptomatski. Treba preporučiti apstinenciju seksualnog odnosa tijekom liječenja barem 7 dana (22). Ako dođe do povraćanja 1 h nakon uzimanja lijeka, nije potrebno ponoviti dozu, dok u suprotnome jest (22). Rezistencija na KT je moguća, no vrlo rijetka (35, 36). Na tablici 5. navedeni su preporučeni i alternativni protokoli liječenja infekcije KT-om prema preporuci CDC-a. Liječenje izbora je jednokratna doza azitromicina ili 7-dnevno liječenje doksiciklinom. Oba lijeka imaju sličnu učinkovitost, no azitromicin je skuplji. Važno je istaknuti da je jednokratno doziranje azitromicina klinički i bakteriološki djelotvorno i dobro podnošljivo, a zbog jedinstvenoga jednokratnog doziranja osigurava 100%-tnu suradljivost (37). Eritromicin je povezan sa značajno češćim gastrointestinalnim nuspojavama (38-42). Ofloksacin je slične djelotvornosti kao doksiciklin i azitromicin, ali je skuplji i propisuje se za 7 dana (43-50).

Na tablici 6. navedeni su preporučeni i alternativni protokoli liječenja infekcije KT-om u trudnica prema preporuci CDC-a. Klinička ispitivanja su pokazala da amoksicilin, eritromicin i azitromicin imaju sličnu učinkovitost, no maternalne gastrointestinalne nuspojave značajno su češće prilikom uzimanja eritromicina (22). Novija istraživanja pokazala su da i azitromicin možemo propisivati trudnicama (51-56). Doksiciklin, ofloksacin i levofloksacin su kontraindicirani u trudnoći. U Hrvatskoj je u upotrebi eritromicin baza, a etilsukcinata nema, no valja znati da je on kontraindiciran u trudnoći zbog hepatotoksičnosti. Doksiciklini i kinoloni su kontraindicirani u trudnoći i tijekom dojenja. Profilaksa oftalmije neonatorum, ukapavanje srebrnog nitrata (ili stavljanja antibiotske masti) svakom novorođenčetu nakon rođenja neće prevenirati infekciju KT-om, ali hoće infekciju gonorejom, što u Hrvatskoj nije važno pa bi se moglo prestati s tom nepotrebnom praksom kod nas (31).

### Liječenje perzistentne infekcije

Perzistentna KT-infekcija posebno je važan klinički entitet, kojemu se još uvijek u kliničkom radu najčešće malo ili nedovoljno pridaje važnosti, tj. neadekvatno liječi, što nažalost često uzrokuje ozbiljne komplikacije. Još uvijek se ne zna egzaktno liječenje takve infekcije. Gombert preporučuje liječenje s 3 g azitromicina, i to 1 x 1 g / 1., 7. i 14. dan (ukupno 3 grama) (12), a prema mojem iskustvu takav protokol rijetko daje uspjeh. Puno učinkovitija shema je 0,5 g

Tablica 5. Liječenje infekcije KT-om prema preporuci CDC-a (22)

Preporučeni protokoli
Azitromicin 1 gram <i>per os</i> – jednokratno
ILI
Doksiciklin 100 mg <i>per os</i> 2 x 1 / 7 dana
Alternativni protokoli
Eritromicin baza 500 mg <i>per os</i> 4 x 1 / 7 dana
ILI
Eritromicin etilsukcinat 800 mg <i>per os</i> 4 x 1 / 7 dana
ILI
Ofloksacin 300 mg <i>per os</i> 2 x 1 / 7 dana
ILI
Levofloksacin 500 mg <i>per os</i> 1 x 1 / 7 dana

Tablica 6. Liječenje infekcije KT-om u trudnoći prema preporuci CDC-a (22)

Preporučeni protokoli
Azitromicin 1 gram <i>per os</i> – jednokratno
ILI
Amoksicilin 500 mg <i>per os</i> 3 x 1 / 7 dana
Alternativni protokoli
Eritromicin baza 500 mg <i>per os</i> 4 x 1 / 7 dana
ILI
Eritromicin baza 250 mg <i>per os</i> 4 x 1 / 14 dana
ILI
Eritromicin etilsukcinat 800 mg <i>per os</i> 4 x 1 / 7 dana
ILI
Eritromicin etilsukcinat 400 mg <i>per os</i> 4 x 1 / 14 dana

1 x 1 / 3 dana, zatim 3 dana pauze, pa 0,5 g 1 x 1 / 3 dana. Kada nekom od metoda amplifikacije deoksiribonukleinske kiseline dokažete KT-infekciju, kako znati je li to akutna ili perzistentna infekcija? Razmišljajući, došao sam do odgovora koji nudi samo jedan način. Jedino ako probir radite svaka dva mjeseca i prvi put kada dobijete pozitivan nalaz, nakon prethodno negativnih, možete sa sigurnošću govoriti da je to akutna infekcija. Dakle, uspješno i sigurno liječenje KT-infekcije prema preporučenim protokolima na tablici 5. i 6. sigurno djeluje isključivo na akutnu KT-infekciju. U suprotnome možemo očekivati sve komplikacije koje KT može izazvati.

### Liječenje zdjelčne upalne bolesti (PID-a)

Zdjelčna upalna bolest važan je javnozdravstveni problem zbog ozbiljnih potencijalnih posljedica. Probirom adolescentica i žena s povišenim rizikom od SPB-a na klamidiju trahomatis i bakterijsku vaginozu značajno se može smanjiti učestalost PID-a, a time i svih posljedica.

Ne postoji ni jedan, za PID specifičan zaseban simptom, fizikalni nalaz, niti dijagnostička metoda. Zbog ozbiljnih komplikacija i neprecizne dijagnostike danas se savjetuje *empirijsko liječenje* za spolno aktivne mlade žene i one s rizikom od SPB-a, koje imaju bol u donjem dijelu trbuha i bolnost cerviksa pri pomicanju, osjetljivost adneksa ili uterusa pri ginekološkom bimanualnom pregledu.

Postoji niz preporučenih terapijskih protokola, no poštujući hrvatsku epidemiološku situaciju SPB-a, važnost suradljivosti, činjenicu da je azitromicin hrvatski proizvod te njegovu dokazanu učinkovitost u liječenju PID-a, u većini slučajeva rabimo azitromicin s metronidazolom ili bez njega.

## Praćenje i kontrola

**Kontrolni test** (engl. *test of cure*), najbolje nekom od NAT-metoda, provodi se 3-4 tjedna nakon završetka liječenja, jer bi ranije testiranje moglo biti lažno pozitivno zbog mogućih mrtvih klamidija, ali i lažno negativno zbog malog broja KT-a.

Kontrolni test nije potreban ako:

- se u liječenju rabio preporučeni protokol (azitromicin ili doksiciklin)
- je liječenje provedeno prema preporuci (*compliance*)
- nije bilo spolnog kontakta s neliječenim spolnim partnerom
- nije riječ o trudnici
- su simptomi i znakovi nestali.

U suprotnome je kontrolni test potreban, dakle liječeni alternativnim protokolom (eritromicin, ofloksacin, levofloksacin), ako spolni partner nije liječen ili nisu prakticirali apstinenciju barem 7 dana, trudnicama i ako simptomi ili znakovi perzistiraju.

Zbog česte reinfekcije, najčešće zbog neadekvatnog liječenja spolnog partnera, tj. druge ili drugih partnerica spolnog partnera te opasnih mogućih komplikacija (PID, ektopična trudnoća, neplodnost), CDC preporučuje **ponovno testiranje** na KT nakon 3 mjeseca, a Kanadska javna zdravstvena agencija nakon 6 mjeseci. Pri tome valja razlikovati kontrolni test od ponovnog testiranja koji se svima preporučuje. Nažalost, u praksi, nakon ispravno postavljene dijagnoze i liječenja, značajan broj pacijentica na kontrolnom ili ponovnom testiranju ima pozitivan nalaz. Mogući su uzroci reinfekcija (najčešće) zbog izostanka ili neadekvatnog (*compliance*) liječenja nekog od spolnih partnera ili perzistentna infekcija i vrlo rijetko rezistentna KT (16, 22).

## Probir

Traženje infekcije KT-om u naizgled zdravih žena jest sekundarna prevencija. KT-infekcija je asimptomatska u više od 80% žena (14). Pravodobnom dijagnozom i liječenjem mogu se spriječiti ozbiljne komplikacije: PID, neplodnost i ektopična trudnoća. CDC ističe važnost probira na KT u ciljanoj populaciji (22):

- prije svake intrauterine manipulacije
- jednom na godinu za sve seksualno aktivne žene ≤ 25 godina
- jednom na godinu (ili češće) za sve seksualno aktivne žene > 25 godina s rizičnim čimbenicima (neredovita upotreba barijerne metode kontracepcije, novi spolni partner u zadnja 3 mjeseca)
- ponoviti probir 3-4 mjeseca nakon liječenja
- trudnicama u prvom tromjesečju, a u visokorizičnih ponoviti i u trećem.

Probir se nažalost u praksi ne radi sistematski, štoviše Udruženje ginekologa i opstetričara SAD-a (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*) preporučuje samo ciljani probir visokorizične populacije (57). Postoji niz znanstvenih dokaza o važnosti probira na KT. Paavonen i suradnici su u Finskoj istraživali opravdanost probira na klamidiju PCR-testom te izračunali da je probir opravdan (kost-efektivno) ako je učestalost infekcije u populaciji samo 3,9% (58). Genç i Mårdh u Švedskoj su 1996. godine dokazali da je probir testom DNK-amplifikacije i liječenje jednom dozom azitromicina, koji je tada bio znatno skuplji, opravdan (kost-efektivno) ako je 6% asimptomatskih žena inficirano (20).

## Zaključci

Nove smjernice u liječenju infekcija u ginekologiji sve više preporučuju promptno i empirijsko liječenje. Razlozi su ozbiljne potencijalne komplikacije i odnos cijene i učinka. Naime cijena same laboratorijske dijagnostike često višekratno premašuje cijenu liječenja. Stoga se azitromicin u ginekološkoj praksi često empirijski rabi kao lijek izbora za niz infekcija. Osobito danas kada mu je cijena višestruko niža, može se propisivati jednokratno što značajno utječe na djelotvornost liječenja (*compliance*), a u novije se vrijeme daje i trudnicama.

## Literatura

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2006. 55(RR-11): p. 56-61.
2. MANAVI K. A review on infection with *Chlamydia trachomatis*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006;20:941-51.
3. SCHACHTER J, STEPHENS RS. Biology of *Chlamydia trachomatis*. U: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE i sur, ur. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw Hill Medical; 2008, str. 554-74.
4. MEYER KF, EDDIE B. Latent psittacosis infection in shell parakeets. Proc Soc Exp Biol Med 1933;30:483-8.
5. BEATTY WL, BYRNE GI, MORRISON RP. Morphologic and antigenic characterization of interferon g-mediated persistent *Chlamydia trachomatis* infection *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:3998-4002.
6. KRAMER MJ, GORDON FB. Ultrastructural analysis of the effects of penicillin and chlortetracycline on the development of a genital tract *Chlamydia Infect Immun* 1971;3:333-41.
7. MATSUMOTO A, MANIRE GP. Electron microscopic observations on the effects of penicillin on the morphology of *Chlamydia psittaci*. J Bacteriol 1970;101:278-85.
8. COLES AM, REYNOLDS DJ, HARPER A, DEVITT A, PEARCE JH. Low-nutrient induction of abnormal chlamydial development: a novel component of chlamydial pathogenesis? FEMS Microbiol Lett 1993;106:193-200.
9. WYRICK PB, KNIGHT ST. Pre-exposure of infected human endometrial epithelial cells to penicillin *in vitro* renders *Chlamydia trachomatis* refractory to azithromycin. J Antimicrob Chemother 2004;54:79-85.
10. PATTON DL, ASKIENAZY-ELBHAR M, HENRY-SUCHET J i sur. Detection of *Chlamydia trachomatis* in fallopian tube tissue in women with postinfectious tubal infertility. Am J Obstet Gynecol 1994;171:95-101.
11. BELLAND RJ, NELSON DE, VIROK D. Transcriptome analysis of chlamydial growth during IFN-gamma-mediated persistence and reactivation. Proc Natl Acad Sci USA 2003;23:100:15971-6.
12. GOMBERG M. Perzistentna klamidijaska infekcija. Medicus 2003;12:2:179-8.
13. BEATTY WL, MORRISON RP, BYRNE GI. Reactivation of persistent *Chlamydia trachomatis* infection in cell culture. Infect Immun 1995;63:199-205.
14. GAYDOS CA, HOWELL MR, PARE B i sur. *Chlamydia trachomatis* infection in female military recruits. N Engl J Med 1998;339:739-44.
15. TOTH M, PATTON DL, ESQUENAZI B, SHEVCHUK M, THALER H, DIVON M. Association between *Chlamydia trachomatis* and abnormal uterine bleeding. Am J Reprod Immunol 2007;57:361-6.
16. MACDONALD N, WONG T. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections 2006. Canadian Medical Association Journal 2007;176:175-6.
17. REES E. Treatment of pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol 1980;138:1042-7.
18. CATES W JR, WASSERHEIT JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1771-81.
19. SCHOLLES D, STERGACHIS A, HEIDRICH FE, ANDRILLA H, HOLMES KK, STAMM WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 1996;334:1399-401.
20. GENÇ M, MÂRDH A. A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic women. Ann Intern Med 1996;124:1-7.
21. SWEET RL. Pelvic inflammatory disease. U: Sweet RL, Gibbs RS, ur. Infectious disease of the female genital tract. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, str. 368-412.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;55(RR-11):38-42.
23. WASSERHEIT JN. Effect of changes in human ecology and behavior on patterns of sexually transmitted diseases, including human immunodeficiency virus infection.
24. SCHACHTER J. Which test is best for chlamydia? Curr Opin Infect Dis 1999;12:41-5.
25. MARRAZZO JM, WHITE CL, KREKELE B i sur. Community-based urine screening for *Chlamydia trachomatis* with ligase chain reaction assay. Ann Intern Med 1997;127:796-803.
26. SCHACHTER J, MOCADA J, WHIDDEN R i sur. Non invasive tests for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection: Application of ligase chain reaction to first catch urine specimens of women. J Infect Dis 1995;172:1411-4.
27. CHERNESKY MA, LEE H, SCHACHTER J i sur. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* urethral infection in symptomatic and asymptomatic men by testing first-void urine in a ligase chain reaction assay. J Infect Dis 1994;170:1308-11.
28. CHERNESKY MA, HOOK EW 3rd, MARTIN DH i sur. Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae* infections. Sex Transm Dis 2005;32:729-33.
29. SCHACHTER J, CHERNESKY MA, WILLIS DE i sur. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. Sex Transm Dis 2005;32:725-8.
30. BLACK CM. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. Clin Microbiol Rev 1997;10:160-84.
31. STAMM W. *Chlamydia trachomatis* infections of the adult. U: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE i sur, ur. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw Hill Medical; 2008, str. 575-93.
32. WHITTINGTON WL, KENT C, KISSINGER P i sur. Determinants of persistent and recurrent *Chlamydia trachomatis* infection in young women: results of a multicenter cohort study. Sex Transm Dis 2001;28:117-23.
33. CREIGHTON S, TENANT-FLOWERS M, TAYLOR CB, MILLER R, LOW N. Co-infection with gonorrhoea and chlamydia: how much is there and what does it mean? Int J STD AIDS 2003;14:109-13.
34. LYSS SB, KAMB ML, PETERMAN TA i sur. Project RESPECT Study Group. *Chlamydia trachomatis* among patients infected with and treated for *Neisseria gonorrhoeae* in sexually transmitted disease clinics in the United States. Ann Intern Med 2003;139:178-85.

35. SOMANI J, BHULLAR VB, WORKOWSKI KA, FARSHY CE, BLACK CM. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 2000;181:1421-7.
36. MISYURINA OY, CHIPITSYNA EV, FINASHUTINA YP i sur. Mutations in a 23S rRNA gene of *Chlamydia trachomatis* associated with resistance to macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1347-9.
37. RUSTOMJEE R, KHARSANY AB, CONNOLLY CA, KARIM SS. A randomized controlled trial of azithromycin versus doxycycline/ciprofloxacin for the syndromic management of sexually transmitted infections in a resource-poor setting. *Antimicrob Chemother* 2002;49:875-8.
38. MOGABGAB WJ, HOLMES B, MURRAY M, BEVILLE R, LUTZ FB, TACK KJ. Randomized comparison of ofloxacin and doxycycline for chlamydia and ureaplasma urethritis and cervicitis. *Chemotherapy* 1990;36:70-6.
39. LINNEMANN CC JR, HEATON CL, RITCHEY M. Treatment of *Chlamydia trachomatis* infections: comparison of 1- and 2-g doses of erythromycin daily for seven days. *Sex Transm Dis* 1987;14:102-6.
40. CRAMERS M, KASPERSEN P, FROM E, MOLLER BR. Pivampicillin compared with erythromycin for treating women with genital *Chlamydia trachomatis* infection. *Genitourin Med* 1988;64:247-8.
41. SCHEIBEL JH, KRISTENSEN JK, HENTZER B i sur. Treatment of chlamydial urethritis in men and *Chlamydia trachomatis*-positive female partners: comparison of erythromycin and tetracycline in treatment courses of one week. *Sex Transm Dis* 1982;9:128-31.
42. BOWIE WR, MANZON LM, BORRIE-HUME CJ, FAWCETT A, JONES HD. Efficacy of treatment regimens for lower urogenital *Chlamydia trachomatis* infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:125-9.
43. JUDSON FN, BEALS BS, TACK KJ. Clinical experience with ofloxacin in sexually transmitted disease. *Infection* 1986;14 (suppl 4):S309-10.
44. FRANSEN L, AVONTS D, PIOT P. Treatment of genital chlamydial infection with ofloxacin. *Infection* 1986;14(suppl 4):S318-20.
45. NAYAGAM AT, RIDGWAY GL, ORIEL JD. Efficacy of ofloxacin in the treatment of non-gonococcal urethritis in men and genital infections caused by *Chlamydia trachomatis* in men and women. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(suppl C):155-8.
46. MAITI H, CHOWDHURY FH, RICHMOND SJ i sur. Ofloxacin in the treatment of uncomplicated gonorrhoea and chlamydial genital infection. *Clin Ther* 1991;13:441-7.
47. FARO S, MARTENS MG, MACCATO M, HAMMILL HA, ROBERTS S, RIDDLE G. Effectiveness of ofloxacin in the treatment of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* cervical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1380-3.
48. HOOTON TM, BATTEIGER BE, JUDSON FN, SPRUANCE SL, STAMM WE. Ofloxacin versus doxycycline for treatment of cervical infection with *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1144-6.
49. KITCHEN VS, DONEGAN C, WARD H, THOMAS B, HARRIS JR, TAYLOR-ROBINSON D. Comparison of ofloxacin with doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis and cervical chlamydial infection. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(suppl D):99-105.
50. MOGABGAB WJ, HOLMES B, MURRAY M, BEVILLE R, LUTZ FB, TACK KJ. Randomized comparison of ofloxacin and doxycycline for chlamydia and ureaplasma urethritis and cervicitis. *Chemotherapy* 1990;36:70-76.
51. KACMAR J, CHEH E, MONTAGNO A, PEIPERT JF. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:197-202.
52. WEHBEH HA, RUGGEIRIO RM, SHAHEM S, LOPEZ G, ALI Y. Single-dose azithromycin for Chlamydia in pregnant women. *J Reprod Med* 1998;43:509-14.
53. ADAIR CD, GUNTER M, STOVALL TG, MCELROY G, VEILLE JC, ERNEST JM. *Chlamydia* in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998;91:165-168.
54. BUSH MR, ROSA C. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:61-63.
55. GENC MR. Treatment of genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:913-22.
56. JACOBSON GF, AUTRY AM, KIRBY RS, LIVERMAN EM, MOTLEY RU. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1352-4.
57. CUNNINGHAM FG, LEVENO KJ, BLOOM SL, HAUTH JC, GILSTRAP L III, WENSTROM KD. *Williams Obstetrics*, 22th Edition. Stamford, Connecticut: McGraw-Hill; 2007, str. 1004.
58. PAAVONEN J, PUOLAKKAINEN M, PAUKKU M, SINTONEN H. Cost-benefit analysis of first-void urine *Chlamydia trachomatis* screening programme. *Obstet Gynecol* 1998;92:292-8.

**Adresa za dopisivanje / Corresponding Address**

Doc. dr. sc. Deni Karelović, dr. med.

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Splitu

Klinički bolnički centar Split

21000 Split, Spinčićeva 1

e-mail: deni@kbsplit.hr

**Primljeno / Received**

16. 4. 2009.

April 16, 2009

**Prihvaćeno / Accepted**

30. 4. 2009.

April 30, 2009