

## Značenje i uloga azitromicina u liječenju akutnoga infektivnoga gastroenterokolitisa

### *The Importance and Role of Azithromycin in the Treatment of Acute Infectious Gastroenterocolitis*

**Dalibor Vukelić**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Akutni infektivni gastroenterokolitis česta je bolest diljem svijeta. U većini slučajeva antimikrobno liječenje nije potrebno. Bolest je samoizlječiva i blažeg tijeka. U manjeg dijela teže bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika bit će potrebno antimikrobno liječenje. Cilj antimikrobnog liječenja je ublažiti tegobe, skratiti trajanje bolesti i skratiti izlučivanje uzročnika. U ovom ću radu razmotriti značenje i ulogu azitromicina u liječenju akutnoga infektivnoga gastroenterokolitisa.

**Ključne riječi:** azitromicin, akutni infektivni gastroenterokolitis, *Campylobacter*, *Salmonella*, trbušni tifus, kolera, *Shigella*

**Summary** Acute infectious gastroenterocolitis is a common disease all over the world. In most cases, gastroenterocolitis does not require antimicrobial treatment as it is considered a self-limiting and mild disease of short duration. However, antibiotic therapy is indicated in most severe cases. HIV-positive or immunocompromised patients should also receive antimicrobial treatment. In such cases, antibiotics could decrease the duration of the disease, enable a faster recovery and shorten the carrier state.

**Key words:** azithromycin, acute infectious gastroenterocolitis, *Campylobacter*, *Salmonella*, typhoid fever, cholera, *Shigella*

Akutni infektivni gastroenterokolitis česta je bolest koja ugrožava život i zdravlje ljudi diljem svijeta. Više od 2,000.000 djece na godinu umire zbog proljeva, uglavnom u najsiriomasišnjim zemljama Afrike, Azije i Južne Amerike (1). Broj epizoda akutnoga gastroenterokolitisa kod djece u nerazvijenim zemljama doseže i do deset na godinu po djetetu. Najčešći je razlog hospitalizacija djece do navršene pete godine života i u najbogatijim zemljama svijeta, gdje češće oboljevaju djeca koja pohađaju jaslice i vrtiće (2). Osim mogućih pogubnih posljedica za život i zdravlje, uz ovu bolest vežu se i golemi materijalni izdaci. Troškovi liječenja akutnoga gastroenterokolitisa u SAD-u premašuju 6 milijarda dolara na godinu (2).

Danas je dostupan niz sofisticiranih, no istodobno i skupih postupaka koji se mogu rabiti u dijagnostici i liječenju gastroenterokolitisa. Nažalost, istodobno se pred liječnike postavljaju imperativni zahtjevi za maksimalnom racionalizacijom i redukcijom svih mogućih troškova. Stoga minuciozan klinički pregled i detaljna anamneza i dalje ostaju ključni elementi kojima se može definirati oblik gastroenterokolitisa (hemoragični, febrilni, nozokomijalni itd.), težina bolesti, stupanj dehidracije, izloženost (putovanja, nedavna upotreba antibiotika, bolesti u okolini, konzumiranje nepotpuno termički obrađene hrane itd.) te opasnost od mogućih komplikacija.

Broj uzročnika akutnoga gastroenterokolitisa koji se mogu dokazati sve je veći. *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, enterovirusi, kalicivirusi, *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Clostridium difficile* i drugi mikroorganizmi uzrokuju stotine milijuna slučajeva gastroenterokolitisa na godinu. Mnogi od navedenih uzročnika lako se šire hranom i vodom. Globalizacija u proizvodnji i distribuciji hrane prijeti zbog mogućeg bržeg širenja bolesti. Dodatni problem, i za liječnike kliničare i za one iz područja javnog zdravstva, jesu sve prisutniji ekološki trendovi u proizvodnji i obradi hrane. Masovna produkcija i distribucija nedovoljno kemijski ili termički zaštićenih proizvoda mogla bi dovesti do epidemija širih razmjera (3-5).

Specifični problemi vezani uz ovu bolest odnose se na pitanja etiološke dijagnoze i s time u svezi brzine izolacije uzročnika, jer neposredno utječu na odabir primjerene medikamentne terapije. Mnogi liječnici smatraju da je etiološka dijagnoza u ovoj bolesti rijetko potrebna u rutinskom radu, zbog relativno niske osjetljivosti koprokultura, odgode-nog vremena dobivanja nalaza i visoke cijene pretraga (6, 7). Budući da je gastroenterokolitis uglavnom samoizlječiva bolest, nalazi pristižu u trenutku kad je opće stanje većine bolesnika dobro (8). No, izolacija uzročnika, ponekad i kod samo jednog bolesnika, može upozoriti na opasnost

i potaknuti provedbu mjera koje će spriječiti razvoj epidemije. Nedostatak etiološke dijagnoze vodi povećanoj empirijskoj upotrebi antibiotika, a povećava se i mogućnost pogreške u odabiru antimikrobnih lijekova. Izolacija pojedinih uzročnika (*Shigella*, *Campylobacter* itd.) kod bolesnika s jačim bolima u trbuhu i/ili krvavim stolicama odgađa invazivne pretrage kojima dokazujemo kronične upalne bolesti crijeva poput ulceroznog kolitisa (9).

Brzina kojom se dokazuje uzročnik ključna je kod najtežih bolesnika kod kojih odabir antibiotika i brzina započinjanja antimikrobnog liječenja mogu odlučiti o ishodu bolesti. Stoga se razvijaju brze metode kojima dokazujemo antigene pojedinih uzročnika, nalazi kojih su dostupni unutar nekoliko sati od prispjega uzorka, dakle znatno ranije u odnosu na nalaze standardnih testova. Za neke uzročnike (npr. rotavirus) ovakvi se testovi upotrebljavaju u svakodnevnom radu. Brzi testovi kojima možemo dokazati kampilobakter rabe se u okviru istraživačkog rada. Da bismo ih mogli rabiti u rutinskom radu, moraju postati cijenom konkurentni i jednostavniji za primjenu, a istovremeno ostati dovoljno specifični i osjetljivi.

Uzročnici akutnoga gastroenterokolitisa mogu potaknuti zbivanja koja u konačnici mogu izazvati trajne posljedice ili kroničnu bolest. Preboljeli gastroenterokolitis može biti i presudni čimbenik u razvoju pothranjenosti (10-12) te dovesti do trajnog zaostatka u tjelesnom i mentalnom razvoju djeteta (13).

Najčešći i najvažniji problem u liječenju gastroenterokolitisa je dehidracija, pa je stoga i nadoknada tekućine i elektrolita ključni postupak u liječenju. Upotreba lijekova koji utječu na motilitet crijeva nije dopuštena u liječenju akutnoga gastroenterokolitisa kod bolesnika dječje dobi. Antibiotici su učinkoviti samo kod manjeg dijela gastroenterokolitisa uzrokovanih bakterijama.

Valja očekivati da će se od liječnika u budućnosti tražiti sve selektivnija upotreba dostupnih dijagnostičkih, terapijskih i preventivnih postupaka, s ciljem postizanja maksimalnih rezultata za utrošeni novac.

## Antimikobno liječenje

Dva su osnovna načina primjene antibiotika kod osoba oboljelih od gastroenterokolitisa: empirijsko liječenje i liječenje nakon dokaza uzročnika.

### Empirijsko liječenje

**Putnička dijareja** (travelers' diarrhea – TD) najčešći je razlog empirijske primjene azitromicina. Azitromicin se u liječenju TD-a najčešće primjenjuje kod bolesnika dječje dobi, no upotrebljava se i u profilaksi TD-a i liječenju odraslih bolesnika. TD je težeg tijeka i duljeg trajanja kod djece (14). Neličen može trajati danima pa i tjednima. Osim tegoba samog bolesnika TD izaziva strah i paniku kod roditelja i remeti planove putovanja (14).

Preporuke o upotrebi antibiotika kod djece oboljele od

TD-a nisu jednoznačne. Cilj liječenja TD-a antibioticima je spriječiti razvoj teže bolesti, ublažiti stupanj dehidracije i po mogućnosti izbjeći posjet liječniku u krajevima gdje on može biti potencijalno opasan. Azitromicin je učinkovit u liječenju, primjenjuje se u jednokratnoj dnevnoj dozi i dobro se podnosi. Velika prednost azitromicina ako ga rabimo u tropskim uvjetima jest stabilnost samog pripravka na višim temperaturama (nije potrebno čuvanje u hladnjaku). Idealni oblik doziranja nije definiran. Azitromicin se najčešće primjenjuje tijekom 3 dana (14), no lijek se pokazao učinkovit i kad je bio primijenjen u jednoj dozi (15).

Za razliku od djece putnička dijareja kod odraslih bolesnika obično je blažeg tijeka. O profilaksi i antimikrobnom liječenju najčešće razmišljamo kod putnika s težim kroničnim bolestima te imunosuprimiranih osoba. Za antimikrobnim lijekovima također češće posežu osobe s iznimno važnim ciljevima putovanja (vojne misije, poslovna putovanja itd.). Primijenjen jednokratno azitromicin se pokazao učinkovitim u liječenju putničke dijareje (16). U zemljama u kojima je *Campylobacter* čest uzročnik putničke dijareje (npr. Tajland) azitromicin primijenjen jednokratno pokazao se učinkovitim i danas se smatra lijekom izbora (17).

## Liječenje nakon dokaza uzročnika gastroenterokolitisa

Više je oblika akutnoga bakterijskoga gastroenterokolitisa koje možemo liječiti azitromicinom. No dok su u liječenju gastroenterokolitisa uzrokovnoga nekim uzročnicima (npr. *Campylobacter*) makrolidi lijek izbora, kod drugih ćemo infekcija (*Shigella*, *Salmonella*) makrolide rabiti samo povremeno. Za neke uzročnike (*Vibrio cholerae*) azitromicin je lijek koji obećava. Zapreka široj upotrebi u nerazvijenim zemljama su cijena i nedostupnost samog lijeka.

## Liječenje enterokolitisa uzrokovanog *Campylobacterom*

Kampilobakterijski gastroenterokolitis kod većine bolesnika prolazi spontano, pa antimikobno liječenje nije potrebno. U pokusima u kojima je liječenje makrolidima ili kinolonima započeto empirijski, neposredno nakon početka proljeva, tijekom bolesti bio je lakši, a kliconoštvo kraće ako je uzročnik bio osjetljiv na ordinirani antibiotik (18, 19).

Bolesnici kod kojih na temelju dosadašnjih spoznaja (20, 21) očekujemo korist od antimikrobnog liječenja jesu:

1. Bolesnici kod kojih nema znakova oporavka u trenutku postavljanja etiološke dijagnoze,
2. Bolesnici s primarno teškim oblicima bolesti,
3. Bolesnici kod kojih je došlo do relapsa bolesti,
4. Bolesnici koji su imunosuprimirani,
5. Bolesnici koji boluju od kroničnih bolesti gastrointestinalnog trakta,
6. Bolesnici koji su splenektomirani,

7. Trudnice,  
8. Bolesnici koji borave u zatvorenim grupama ili institucijama.

*Campylobacter* kao uzročnik *in vitro* je osjetljiv na niz antimikrobnih lijekova, uključujući eritromicin, tetracikline, aminoglikozide, kloramfenikol, kinolone, nitrofurantoin i klindamicin (22).

Makrolidi su najčešće primjenjivani lijekovi u liječenju enterokolitisa uzrokovanog bakterijama roda *Campylobacter*.

U bolesnika dječje dobi eritromicin je trenutno lijek izbora za liječenje gastroenterokolitisa izazvanih *Campylobacterom* (21). Primjenjuje se u dozi od 30 do 50 mg/kg na dan 5-7 dana (podijeljeno u 3 dnevne doze) (21). Azitromicin se u liječenju enterokolitisa uzrokovanog *Campylobacterom* najčešće primjenjuje tijekom tri dana. U usporednom kliničkom pokusu azitromicin primijenjen jednokratno rano u tijeku bolesti pokazao se statistički značajno boljim od eritromicina (23).

## Liječenje kolere

Kolera je i danas golem javnozdravstveni problem. U zemljama u kojima se javlja u endemičnoj formi oboljevaju uglavnom djeca. U slučaju pravilne i pravodobne nadoknade tekućine i liječenja antimikrobnim lijekovima smrtni je ishod rijedak. Antibiotici skraćuju trajanje bolesti i smanjuju intenzitet proljeva. Niz je antimikrobnih lijekova koji se rabe u liječenju odraslih bolesnika. Tetraciklini i ciprofloksacin pokazali su se klinički učinkovitima i kada su bili primijenjeni u jednokratnoj dozi.

Standardni oblik liječenja djece je trodnevna primjena eritromicina. Nedvojbeno je da bi primjena lijeka u jednokratnoj dozi poboljšala suradljivost, a time i smanjila stupanj razvoja rezistentnih sojeva. Jednokratna primjena lijekova osobito je poželjna u situacijama prijetuće epidemije ili ni-

skog stupnja suradljivosti (npr. izbjeglički kampovi). U usporednom kliničkom pokusu azitromicin primijenjen jednokratno pokazao se jednako učinkovitim kao i eritromicin primijenjen tijekom 3 dana (12 doza) (24). Djeca liječena azitromicinom rjeđe su povraćala (24). U skupini bolesnika liječenih azitromicinom bilo je manje nuspojava. Glavne zapreke u liječenju kolere azitromicinom su cijena i nedostupnost lijeka u nerazvijenim zemljama.

## Liječenje trbušnog tifusa

Infekcije bakterijama iz roda *Salmonella* raširene su diljem svijeta. U razvijenim zemljama dominiraju tzv. netifusne (non typhus) salmonelle. Kod većine infekcija uzrokovanih ovim bakterijama antimikrobno liječenje nije potrebno.

U nerazvijenim zemljama svijeta infekcije *Salmonellom typhi* i dalje su golem javnozdravstveni problem. Milijuni ljudi oboljevaju, a stotine tisuća ljudi umiru svake godine od ove bolesti. Otpornost *S. typhi* na antibiotike znatno sužava izbor antibiotika. Tako je danas *S. typhi* osim na standardne antibiotike koji se godinama rabe u liječenju (kloramfenikol, ampicilin i kotrimoksazol) sve češće otporna i na kinolone. Kod nekompliciranih oblika tifusa uzrokovanog ovakvim bakterijama azitromicin se pokazao klinički učinkovitim (25, 26).

## Liječenje šigeloze

Kao i kod infekcija izazvanih salmonelama višestruko otporne šigele problem su u odabiru antimikrobnog liječenja. Mnogi antibiotici nisu dostupni u nerazvijenim zemljama (ceftriakson), a upotreba kinolona ograničena je kod bolesnika dječje dobi.

Azitromicin se u liječenju šigeloze izazvane višestruko otpornim šigelama pokazao klinički učinkovitim i u liječenju odraslih (27) i u liječenju bolesnika dječje dobi (28).

## Literatura

1. PARASHAR UD, HUMMELMAN EG, BRESEE JS, MILLER MA, GLASS RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
2. GUERRANT RL, VAN GILDER T, STEINER TS i sur. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.
3. HEDBERG CW, MACDONALD KL, OSTERHOLM MT. Changing epidemiology of food-borne disease - a Minnesota perspective. *Clin Infect Dis* 1994;18:671-82.
4. HEDBERG CW, HIRSCHHORN N. Why foodborne disease surveillance is critical to the safety of our food supply. *Am J Public Health* 1996;86:1076-7.
5. HENNESSY TW, HEDBERG CW, SLUTSKER L, WHITE KE, BESSERWIEK JM, MOEN ME, FELDMAN J. A national outbreak of Salmonella enteritidis infections from ice cream. *New Engl J Med* 1996;334:1281-6.
6. CHURCH DL, CADRAIN G, KABANI A, JADAVJI T, TREVENEN C. Practice guidelines for ordering stool cultures in a pediatric population. *Am J Clin Pathol* 1995;103:149-53.
7. CHITKARA YK, MCCASLAND KA, KENEFIC L. Development and implementation of cost-effective guidelines in the laboratory investigation of diarrhea in a community hospital. *Arch Intern Med* 1996;156:1445-8.
8. CHENEY CP, WONG RKH. Acute infectious diarrhea. *Med Clin North Am* 1993;77:1169-96.
9. QUONDAMCARLO C, VALENTINI G, RUGGERI M i sur. Campylobacter jejuni enterocolitis presenting as inflammatory bowel disease. *Tech Coloproctol* 2003;7:173-7.
10. CHECKLEY W, GILMAN RH, EPSTEIN LD i sur. Asymptomatic and symptomatic cryptosporidiosis - their acute effect on weight gain in Peruvian children. *American Journal of Epidemiology* 1997;145:156-63.
11. CHECKLEY W, EPSTEIN LD, GILMAN RH i sur. Effects of cryptosporidium parvum infection in Peruvian children - growth faltering and subsequent catch-up growth. *Am J Epidemiol* 1998;148:497-506.
12. STEINER TS, LIMA AM, NATARO JP i sur. Enteroaggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. *J Infect Dis* 1998;177(1):88-96.
13. GUERRANT DI, MOORE SR, LIMA AAM. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:707-13.
14. STAUFFER WM, KONOP RJ, KAMAT D. Traveling with infants and young children. Part III travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2002 May-Jun;9(3):141-50.
15. SHANKS D, SMOAK BL, ALEMAN GM i sur. Single dose of azithromycin or three day course of ciprofloxacin as therapy for epidemic dysentery in Kenya. *Clin Infect Dis* 1999; 29:942-3.
16. ADACHI JA, ERICSSON CD, JIANG ZD i sur. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov 1;37(9):1165-71.
17. TRIBBLE DR, SANDERS JW, PANG LW i sur. Travelers diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(3):338-46.
18. SALAZAR-LINDO E, SACK RB, CHEA-WOO B, KAY A. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. *J Pediatr* 1986;109:355-60.
19. DRYDEN MS. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996;22:1019-25.
20. BUTZLER JP. *Campylobacter*, from obscurity to celebrity. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:868-76.
21. SKIRROW MB, BLASER MJ. Clinical aspects of *Campylobacter* infection. U: Nachamkin I, Blaser MJ, ur. *Campylobacter*. Washington D.C: ASM Press, 2000; str. 69-88.
22. KALENIĆ S, GMAJNIČKI B, KOMESTIK-SMRKIĆ Z, PERKOVIĆ D, BREITENFELD V, VODOPIJA J. *Kampilobakterioza* - nova bolest na području grada Zagreba. *Liječn Vjesn* 1982;104:337-40.
23. VUKELIĆ D, TRKULJA V, SALKOVIĆ-PETRISIĆ M. Single oral dose of azithromycin versus five days of oral erythromycin or no antibiotic in treatment of *Campylobacter enterocolitis* in children: a prospective randomized assessor-blind study. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition - u tisku*
24. WASIF A KHAN WA, DEBASISH SAHA D, ANISUR RAHMAN AA, ET AL. MED A SALAM. Comparison of single-dose azithromycin and 12-dose, -day erythromycin for childhood cholera: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1722-7.
25. World Health Organization Department of Vaccines and Biologicals. Background document: the diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever. Geneva: WHO, 2003:19-23.
26. BHUTTA ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ* 2006;333:78-82.
27. KHAN WA, SEAS C, DHAR U i sur. Treatment of Shigellosis: V. Comparison of azithromycin and Ciprofloxacin: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial *Ann Intern Med*. 1997 May 1;126(9):697-703.
28. BASUALDO W, ARBO A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children *Pediatr Infect Dis J*. 2003 22(4):374-7.

### Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prim. dr. sc. Dalibor Vukelić, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

e-mail: dvukelic@bfm.hr

### Primljeno / Received

1. 3. 2009.

March 1, 2009

### Prihvaćeno / Accepted

12. 3. 2009.

March 12, 2009