

Primjena azitromicina u neregistriranim indikacijama

Azithromycin in Off-Label Indications

Bruno Baršić, Ana Pangerčić

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

Sažetak Azitromicin je široko prihvaćen u liječenju infekcija dišnih putova, spolno prenosivih bolesti i infekcija kože i mekih česti. U posljednje vrijeme azitromicin se sve više rabi za profilaksu i liječenje rijetkih bolesti nejasne patogeneze i etiologije te u terapiji tropskih bolesti. Osim antibakterijskog mehanizma djelovanja, azitromicinu se često pripisuje i imunomodulacijsko djelovanje, zbog čega se rabi i kod niza bolesti u kojih postoji potreba za novim terapijskim modalitetima. Cilj ovoga sistematskog pregleda bio je prikazati djelotvornost azitromicina u neuobičajenim, tj. neregistriranim kliničkim indikacijama. U tu su svrhu pretražene postojeće baze podataka te su analizirana provedena ispitivanja.

Ključne riječi: azitromicin, antibakterijsko djelovanje, imunomodulacijsko djelovanje, rijetke bolesti

Summary Azithromycin is widely used in the treatment of respiratory and sexually transmitted diseases, and skin and soft tissue infections. Recently, it has been increasingly used for prophylaxis and treatment of rare diseases of unclear pathogenesis and etiology, and in the therapy of tropical diseases. In addition to the antibacterial mechanism of action, azithromycin is often attributed immunomodulating action and is therefore used in a number of diseases requiring new therapeutic modalities. The purpose of this systematic overview is to show the efficiency of azithromycin in unusual i.e. off label clinical indications. The available databases were searched and the conducted studies analyzed for this purpose.

Key words: azithromycin, antibacterial action, immunomodulating action, rare diseases

Azitromicin je široko prihvaćen u liječenju infekcija dišnih putova, spolno prenosivih bolesti i infekcija kože i mekih česti. Međutim, postoji niz bolesti koje se potencijalno mogu liječiti azitromicinom i kod kojih postoji potreba za novim modalitetima terapije.

Teško je pretpostaviti da će se kod tih bolesti provesti odgovarajuća klinička ispitivanja treće faze koja će potvrditi vrijednost azitromicina ili nekoga drugog lijeka zbog toga što se te bolesti rijetko javljaju ili nemaju potencijal veće potrošnje kojim bi takva vrsta ispitivanja bila opravdana.

"Nove" indikacije koriste se dvama mehanizmima djelovanja azitromicina: klasičnom antibakterijskom aktivnosti i imunomodulacijskim djelovanjem (tablica 1). Spekter tih bolesti je vrlo širok i zahvaća rijetke bolesti nejasne patogeneze i etiologije, česte bakterijske infekcije te tropske bolesti.

Cilj je ovoga sistematskog pregleda prikazati djelotvornost azitromicina u neuobičajenim kliničkim indikacijama.

Tablica 1. Rjeđe indikacije za primjenu azitromicina

Bakterijske bolesti	Parazitarne bolesti	Neinfektivne bolesti
Trahom	Toksoplazmoza	Rosacea
Bolest mačjeg ogreba	Lišmanijaza	Cistična fibroza
Leptospiroza	Malaria	Difuzni panbronhitis i bronhiolitis obliterans
Sifilis	Babesia	Hipertrofija gingive uzrokovana ciklosporinom
Šikarski tifus		Kronični rekurirajući osteomijelitis
Meditersanska vrućica s osipom		
Atipične mikobakterioze		
Wolbachia		
Acne vulgaris		

Metodologija

Provedena je ekstenzivna pretraga literature radi upoznavanja kliničkih ispitivanja azitromicina izvan uobičajenih indikacija. Pretraženi su PubMed baza, Cochrane Register of Clinical Trials te ručno pretraživanje iz pronađenih članaka. Nakon početne pretrage rabljenjem riječi "azithromycin, clinical trials" još jednom su pretražene baze povezivanjem pojmova "azithromycin AND clinical syndrom, microorganism". Nakon toga analizirana su provedena ispitivanja i kategorizirana prema dizajnu (klinički pokus, faza, opservacijska analiza, prikaz serije bolesnika, prikaz bolesnika).

Rezultati

BAKTERIJSKE BOLESTI

Trahom

Trahom je bolest koja napada milijune ljudi u nerazvijenim zemljama pa je najčešći infektivni uzrok sljepoće. Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje jednokratno liječenje azitromicinom 20 mg/kg (1-3).

Uspješnost izlječenja kreće se od 60 do 78% i do sada nije zabilježen razvoj rezistencije na azitromicin. Rabi se i u masivnim kampanjama kada prevalencija kod djece dobi od godinu dana do 9 godina prijeđe 10%.

Bolest mačjeg ogreba i peliosis hepatis

Bartonella henselae je osjetljiva na azitromicin *in vitro* u koncentracijama mnogo nižim od onih koje postiže u tkivima i serumu domaćina. Azitromicin ulazi u fagocite i u njima postiže do 40 puta višu koncentraciju od one u izvanstaničnoj tekućini (4). Upravo su ova mikrobiološka i farmakokinetička svojstva nametnula azitromicin kao potencijalno učinkovit lijek u liječenju bolesti uzrokovanih *Bartonellom henselae* – bolesti mačjeg ogreba, bacilarne angiomatoze te peliosis hepatis.

Dvije prospektivne, randomizirane, dvostruko slijepo studije uspoređivale su veličinu limfnih čvorova u pacijenata koji su liječeni azitromicinom i grupe liječene placebom (5, 6). Azitromicin se primjenjivao u osoba tjelesne težine manje od 45,5 kg u dozi od 10 mg/kg prvog dana liječenja te zatim 5 mg/kg od drugog do petoga dana. U osoba težih od 45,5 kg prvog dana primijenjen je u dozi od 500 mg, a zatim 250 mg od drugog do petog dana. Na početku i nakon mjesec dana UZ su mjereni volumeni zahvaćenih limfnih čvorova te je grupa liječena azitromicinom zabilježila smanjenje volumena zahvaćenih limfnih čvorova za 80% u odnosu na placebo. Stoga se danas azitromicin preporučuje kao lijek prvog izbora u peroralnom liječenju bolesti mačjeg ogreba (4).

Peliosis hepatis infekcija je *Bartonellom henselae* vezana uz imunosupresiju, a također se može liječiti antibioti-

cima iz skupine makrolida. Dokazano je da profilaksa ili liječenje makrolidima *Mycobacterium avium*, bakterije koja je čest uzročnik infekcija u imunosuprimiranih, istodobno služi kao profilaksa, ali i moguće liječenje, infekcija uzrokovanih *Bartonella* spp. u tih bolesnika (7). Istraživanja o učinku samog azitromicina u bolesnika s peliosis hepatis za sada manjkaju.

Bacilarna angiomatoza jedna je od infekcija uzrokovanih *B. henselae* koja se također javlja u imunosuprimiranih bolesnika (HIV, bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju) (8). Studija Guerra i sur. pokazala je da je samo 1 dozom azitromicina (1 gram) *per os* uspješno izliječen imunosuprimiran pacijent s bacilarnom angiomatozom. Uz brzo povlačenje multiplih angiomatoznih lezija s lica nakon tjedan dana uslijedilo je i smanjenje veličine jetre i slezene (9).

Leptospiroza

Azitromicin djeluje vrlo dobro *in vitro* na leptospire (10). Kao i kod drugih antibiotika, skraćivanje bolesti postiže se ranom primjenom lijeka, dok je u kasnijim fazama antimikrobna terapija neučinkovita. U usporedbi s doksiciklinom azitromicin je jednako utjecao na trajanje febrilne epizode, uz bolju podnošljivost (11). Iako nema većih kliničkih ispitivanja, trodnevna terapija azitromicinom spominje se kao standardno liječenje blažih i umjereno teških slučajeva leptospiroze (12).

Sifilis

Iako je u liječenju sifilisa penicilin zadržao središnje mjesto u terapiji izbora, nekoliko je studija pokazalo da bi azitromicin u jednokratnoj dozi od 2 g *per os* mogao biti jednako učinkovit (13, 14). Jedno od prvih istraživanja o učinkovitosti azitromicina u liječenju ranog sifilisa bilo je provedeno i u nas, u kojem je azitromicin primjenjivan u inicijalnoj dozi od 1 g *p. o.*, nakon čega je uslijedilo 500 mg azitromicina *p. o.* tijekom 8 dana. Pacijenti su bili serološki negativni i 6 mjeseci nakon provedenog liječenja (15). U SAD-u se trenutačno provodi kontrolirana randomizirana studija na više od 400 sudionika koja uspoređuje liječenje azitromicinom s klasičnom terapijom benzatin penicilinom G u liječenju ranog sifilisa kod HIV-negativnih pacijenata (16).

Druga istraživanja pokazala su učinkovitost azitromicina kao empirijske terapije seksualnih partnera pacijenata zaraženih sifilisom u Kaliforniji, kao i dio velike populacijske kampanje među pojedincima povišenog rizika od sifilisa u Vancouveru, Kanada. Azitromicin se i u ovim studijama primjenjivao u dozi 1 g *p. o.* jednokratno te u dozi od 1,8 g *p. o.* jednokratno (17-20). Prošle je godine objavljena metaanaliza randomiziranih kliničkih studija koje su uspoređivale liječenje azitromicinom i benzatin penicilinom G u ranom sifilisu. Dokazana je veća stopa izlječenja azitromicinom u odnosu na benzatin penicilin G tijekom dužeg praćenja, iako su gastrointestinalne nuspojave azitromicina bile 5 puta učestalije (21).

Blandford je proveo i cost-effectiveness analizu na partnerima zaraženih pojedinaca kojom je pokazao smanjenje

troškova za 17,32 \$ kada je uspješnost liječenja azitromicinom bila $\geq 90\%$ (22).

No, nekoliko je studija izvjestilo o pojavi *T. pallidum* rezistentne na azitromicin, i to prije svega među muškim homoseksualnim pacijentima, onima s ranim stadijem sifilisa, kao i u njihovih partnera. Rezistencija se javila kao posljedica 23S-ribosomske RNK-mutacije u SAD-u (22% rezistentnih u San Franciscu, 13% u Seattleu i 11% u Baltimoru) te u Irskoj (88% rezistentnih u Dublinu). Stoga je liječenje ranog sifilisa azitromicinom na ovim područjima bilo prekinuto.

Pa ipak najnovije studije izvješćuju o učinkovitosti jednokratne doze azitromicina (ili ceftriaksona) u liječenju čankroida (23).

S obzirom na to da nije poznat učinak 23S-ribosomske RNK-mutacije na ishod liječenja (16), azitromicin je trenutno našao mjesto alternativne terapije u liječenju ranog sifilisa u osoba alergičnih na penicilin. Potrebno je naglasiti da pacijenti oboljeli od sifilisa liječeni azitromicinom zahtijevaju kliničku i serološku evaluaciju i monitoring učinkovitosti terapije.

Šikarski tifus - Scrub typhus

Scrub typhus tropska je bolest proširena u Istočnoj Aziji. Uzročnik je rikecija *Orientia tsutsugamushi* koju prenose na čovjeka grinje. Jedna doza azitromicina od 500 mg pokazala se jednako učinkovitom sedmodnevnoj terapiji doksiklinom (24).

Slični rezultati postigli su se trodnevnom primjenom 500 mg azitromicina (25).

Izlječenje je postignuto kod svih bolesnika. Prednost je azitromicina što se može primjenjivati u trudnoći. Kod osam trudnica jednokratna doza dovela je do izlječenja bez ikakvih reperkusija na plod (26).

Ispitivanja na šikarskom tifusu pokazala su koliko je azitromicin aktivan lijek za liječenje rikecioza.

Mediteranska vrućica s osipom

R. conorii uzročnik je mediteranske vrućice s osipom nakon ugriza krpelja. Azitromicin je privlačan lijek zbog kratke primjene, manje učestalosti fotosenzibilizacije, a u rijetkim kliničkim ispitivanjima pokazao je visok stupanj djelotvornosti. U kontroliranom kliničkom ispitivanju pokazao je jednaku djelotvornost klaritromicinu kod djece, a Dželalija i sur. pokazali su visoku protektivnu djelotvornost nakon ugriza krpelja u Dalmaciji (27, 28).

Mycobacterium avium

Pretpostavlja se da unutar dvije godine od postavljanja dijagnoze sindroma stečene imunodeficiencije oko 40% bolesnika ima diseminiranu infekciju uzrokovanu *Mycobacterium avium* kompleksom (29-31).

Azitromicin, kao pripadnik makrolida, jedan je od rijetkih lijekova koji ima dokazanu *in vitro*, ali i *in vivo*, aktivnost

protiv *M. avium* kompleksa (32) te se rabi za profilaksu i liječenje bolesti uzrokovanih tom mikobakterijom u imunokompromitiranih bolesnika. Visoke koncentracije lijeka zabilježene unutar stanica, posebno fagocita, koje se održavaju tijekom duljeg vremena razlog su njegove djelotvornosti (31, 33, 34).

Havlić i sur. pokazali su da je azitromicin učinkovit kao profilaksa, samostalno ili u kombinaciji s rifabutinom, infekcije *M. avium* kompleksom (31). U toj studiji azitromicin je primjenjivan u jednokratnoj dozi od 1200 mg jednom na tjedan tijekom 315 dana kada je primjenjivan samostalno, odnosno 344 dana kada je primjenjivan u kombinaciji s rifabutinom, koji se primjenjivao 300 mg na dan. Studija je pokazala nešto veću učinkovitost profilakse kada su primjenjivana oba lijeka. Danas se i preporučuje uz primjenu makrolida dodati još jedan lijek, najčešće rifabutin, kako bi se izbjegla moguća pojava rezistencije na makrolide (35).

U terapiji plućne bolesti uzrokovane *M. avium* sve se češće rabe makrolidi u kombinaciji s etambutolom, rifabutinom ili rifampicinom te inicijalno streptomycinom. Grupe liječne klaritromicinom u kombinaciji s gore navedenim lijekovima imale su u 92% slučajeva konverziju sputuma u negativne kulture, u odnosu na shemu u kojoj je davan azitromicin, gdje je konverzija postignuta u 59% slučajeva (36, 37). Druga studija provedena na 91 bolesniku pokazala je da nema značajnije razlike između ova dva lijeka, ali je važan kontinuitet terapije u srednje teškoj i teškoj bolesti pluća uzrokovanj ovim uzročnikom (38). Field i Cowie su 2003. godine ispitivali učinkovitost makrolida, klaritromicina (500 mg/dan) i azitromicina (250 mg/dan), u kombinaciji s etambutolom (15 mg/kg/dan) i klofaziminom (100 mg/dan) sa stopom izlječenja od 67% (20 od 30 pacijenata). U toj studiji 3 su pacijenta promijenila terapijsku shemu zbog jakih nuspojava klaritromicina u shemu s azitromicinom, a 1 pacijent liječen kombinacijom s klaritromicinom je odustao. U grupi liječenoj azitromicinom nuspojava su ipak bile blaže, te ni jedan pacijent nije odustao od liječenja (39).

Wolbachia

Bakterije *Wolbachiae* prebivaju u crvima *Onchocerca volvulus*. Ženkama su potrebne za održavanje fertilitnosti omogućavajući embriogenezu i nastanak mikrofilarija. Azitromicin se pokušao primijeniti s ciljem zaustavljanja razmnožavanja parazita djelujući na *Wolbachiu*. Sam ili u kombinaciji s rifampicinom nije doveo do izlječenja, iako je smanjio broj bakterija u ženkama (40).

Acne vulgaris

Inflamirane akne novo su i značajno područje primjene azitromicina u novije doba te je u proljeće 2007. registrirana nova indikacija za azitromicin - acne vulgaris. Sistemska antimikrobna terapija preporučuje se kod bolesnika s umjerenom teškom kliničkom slikom inflamiranih akni. Značajne studije suportirane od PLIVE pokazale su dobar učinak azitromicina u liječenju AV. Ovdje se susrećemo s

pojmom pulsne azitromicinske terapije. Azitromicin se primjenjuje duže vrijeme. Inicijalna terapija provodi se tri dana (500 mg na dan), a zatim se nastavlja s liječenjem jednom na tjedan ukupno deset do dvanaest tjedana. U pilotskoj studiji Basta-Juzbašić A. i sur. ispitali su učinkovitost različitih ukupnih doza azitromicina (4,5 g do 7,5 g) (41). Broj izliječenih bolesnika (*cure*) iznosio je od 13/36 (36%) u grupi od 4,5 g do 20/34 (59%) u grupi 6,0 g i 19/34 (56%) u grupi od 7,5 g. Ako se uzme u obzir i poboljšanje (*improvement*), rezultati su 69% (4,5 g); 85% (6,0 g) i 82% (7,5 g). Uzimajući u obzir *cure*, *improvement* i *moderate improvement*, onda rezultati iznose 92% (4,5 g), 100% (6,0 g) i 100% (7,5 g). Još neobjavljeni rezultati do sada jedinog dvostruko slijepog, kontroliranog, randomiziranog kliničkog ispitivanja pokazali su podjednaki učinak azitromicina i doksiciklina u redukciji broja inflamiranih lezija (dokumentacija proizvođača).

Osim ovih ispitivanja, proveden je još niz kliničkih ispitivanja različito dizajniranih koje su potvrdile dobar učinak azitromicina u liječenju ove česte dermatološke bolesti (42-51). Ovakvo obilje podataka upućuje na to da je došlo vrijeme za dobru metaanalizu koja će uključiti ovaj impresivni niz kliničkih ispitivanja.

Postavlja se pitanje o značenju indukcije rezistencije kod *P. acnes* uzrokovane dugotrajnom primjenom azitromicina. Za sada nema podataka o razvoju rezistencije tijekom primjene azitromicina kao što je opisano kod primjene eritromicina (52).

Carbon i Poole su pokazali da razvoj rezistencije ovisi o vrsti primijenjenog makrolida (53).

Ne postoji klinička korelacija između pojave rezistencije i neuspjeha liječenja jer su koncentracije u folikulu vrlo visoke, a učinak azitromicina temelji se i na njegovoj protuupalnoj aktivnosti (54).

Zbog tog nesigurnog odnosa ne traži se kod kliničkih ispitivanja analiza bakteriološke efikasnosti (55).

PARAZITARNE BOLESTI

Toksoplazmoza

Azitromicin je u kombinaciji s pirimetaminom alternativna metoda liječenja u slučajevima kada bolesnici ne podnose terapiju sulfadiazinom ili klindamicinom (56). Više doze azitromicina imaju bolji učinak od nižih doza. Do radiografskog poboljšanja dolazi kod dvije trećine bolesnika (57).

Azitromicin se primjenjuje u dozi od 1200 do 1500 mg oralno na dan, uz pirimetamin inicijalno 200 mg, a zatim 75 mg na dan te leukovorin. Ipak značajno je viša učestalost nuspojava kod doze od 1500 mg na dan. Azitromicin tri puta na tjedan može se davati u sekundarnoj prevenciji relapsa encefalitisa (58).

Lišmanijaza

Iako je azitromicin aktivan *in vivo* na *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. chagasi*, nije standardni oblik liječenja kutane lišmanijaze. U kontroliranim ispitivanjima pokazao se

manje djelotvornim od meglumin antimonijata (45,5% prema 82,6%, ali podnošljivost je bila značajno bolja pa postoji mogućnost primjene azitromicina kao alternativnog lijeka (59, 60). Isto to je opaženo i kod lišmanijaze starog svijeta (61).

Malaria

Malaria je još uvijek velik problem s milijunima oboljelih, a zbog pojave rezistencije na standardne antimalarike traže se nove mogućnosti liječenja i profilakse malarije. Poseban je problem malaria u trudnica. Veliki interes za primjenu azitromicina kod malarije pokazala je američka vojska.

Azitromicin je postao interesantan za klinička ispitivanja kada je ustanovljeno da posjeduje antiplazmodičko djelovanje, posebno u kombinaciji s klorokinom (62).

Posebno je optimizam porastao nakon niza ispitivanja kod kojih se pokazao dobar sinergistički učinak kombinacije azitromicina-kinina na rezistentne sojeve *P. falciparum* (63-66).

Profilaktički potencijal azitromicina pokazan je u studiji II. faze na dobrovoljcima koju je provodila američka vojska. Kratkotrajna primjena azitromicina od 250 mg 14 dana prije infekcije i sedam dana nakon infekcije bila je djelomično učinkovita (4 od deset dobrovoljaca nisu dobila parazitemiju). Od dobrovoljaca koji su primali profilaksu 14 dana prije i 28 dana nakon infekcije nijedan nije imao parazitemiju. Kasnija istraživanja potvrdila su visoku profilaktičku vrijednost (> 98%) azitromicina, posebno u slučajevima prevencije infekcije s *P. vivax*, dok su u prevenciji infekcije *P. falciparum* rezultati bili slabiji (oko 72%) (67, 68).

U Keniji pokazan je nešto bolji učinak azitromicina (profilaktička efikasnost od 82,7%), ali samo ako se primjenjivao svakodnevno, a ne jednom na tjedan. Ipak učinak je bio nešto bolji s primjenom doksiciklina (69).

Iako azitromicin još nije dio standardne profilakse protiv malarije, možda i zbog potencijala širenja rezistencije na druge uzročnike, navedena su ispitivanja interesantna i potiču daljnja ispitivanja, npr. kombinaciju s klorokinom ili primjenu u trudnica (70).

Primjena azitromicina u liječenju malarije interesantno je područje s mnogo radova tako da je u tijeku izrada sustavnog pregleda dosadašnjih ispitivanja kod nekomplikirane malarije. Još uvijek nije riješeno pitanje optimalne doze niti duljine primjene azitromicina, kao ni najbolja kombinacija. Azitromicin je kombiniran s kininom, artesunatom, dihidroartemizinom, klorokinom, sulfadoksin-pirimetaminom, artemeterom. Primjenjivane su ukupne doze od 3 do 4,5 g. Čini se da više doze imaju bolji učinak.

Monoterapija je manje učinkovita od kombinirane terapije (71, 72).

Ispitivanja azitromicina u liječenju malarije potaknuta su opažanjem da već jednokratno liječenje trahoma utječe na smanjenje malariometričkih pokazatelja u Gambiji (73).

U kombinaciji s kininom u dozi od 2 do 3 puta na dan 500 mg tijekom tri ili pet dana pokazana je dobra podnošljivost azitromicina kod 61 dobrovoljca. Samo jedan terapijski ne-

uspjeh opažen je kod bolesnika s najnižom dozom (74).

Noedl i sur. primijenili su ukupne doze od 3 i 4,5 g u kombinaciji s kininom ili artesunatom. Kombinacija s kininom pokazala se učinkovitijom s efikasnošću iznad 90% (75).

Kod trudnica azitromicin je kombiniran sa sulfadoksin-pirimetaminom. Pokazao se učinkovitijim od same kombinacije sulfadoksin-pirimetamin (76).

Iako navedeni rezultati pokazuju dobar ili vrlo dobar učinak azitromicina, ipak on vjerojatno neće biti prva linija terapije jer su neke druge kombinacije učinkovitije. No, ostat će potencijalna i pouzdana alternativna terapija, ali možda daljnja ispitivanja s višim dozama pokažu i bolji učinak (77, 78).

Babesia

Babezija je bolest koja se prenosi ubodom krpelja pretežito u pasa, ali povremeno se javlja i u ljudi, posebno spleknotomiranih. Standardno liječenje je kombinacijom kinina i klindamicina. U studiji na 58 bolesnika, kombinacija azitromicina (inicijalno 500 mg, zatim 250 mg, ukupno 7 dana) s atovakvom uspoređena je s kombinacijom kinina i klindamicina. Do potpunog nestanka simptoma u razdoblju od tri mjeseca došlo je kod 65% i 73% bolesnika uz nešto bolju podnošljivost u grupi koja je primala azitromicin (79).

OSTALE NEINFektivNE BOLESTI

Rosacea

Pulsna terapija azitromicinom pokušana je i u liječenju rozaceje. Studije dolaze iz Turske i Irana. Radi se o malim studijama koje su pokazale poboljšanje okularnih simptoma uz primjenu azitromicina, ili jednaku djelotvornost azitromicina i doksiciklina (80-82).

Interesantno je povezivanje rozaceje s infekcijom *C. pneumoniae*, ali vjerojatnije je da je povoljan učinak posljedica protuupalnog djelovanja azitromicina (83, 84).

Manjkaju adekvatno dizajnirana ispitivanja da bi se mogli donijeti konačni zaključci o vrijednosti azitromicina u liječenju ovog sindroma.

Cistična fibroza

Azitromicin je postao dio standardnog liječenja bolesnika oboljelih od cistične fibroze (85).

S ovom indikacijom i liječenjem panbronholitisa otvoreno je jedno novo poglavlje u primjeni azitromicina koje se temelji ponajprije na antiflogističkom djelovanju, ali i na novim farmakodinamskim efektima kod kroničnih infekcija uzrokovanih *P. aeruginosa*. Pri tome pseudomonasna infekcija ne mora, iako u stvarnosti često jest, biti dokazana, već je dovoljno sniženje FEV1.

Najveća do danas studija kontrolirana placebom uključila je 185 bolesnika koji su bili kronično inficirani *P. aeruginosa*

sa i kod kojih je FEV1 > 30% (86). Azitromicin je primjenjivan tri puta na tjedan, 500 mg na dan 24 tjedna i doveo je do značajnog, iako ne spektakularnog poboljšanja u FEV1, ali i do smanjenja učestalosti egzacerbacija bolesti od 40%. Druge studije nisu toliko pokazale promjene u FEV1, ali su pokazala izrazito smanjenje egzacerbacija bolesti i potrebe uzimanja drugih antibiotika (87-90).

Način povoljnog djelovanja azitromicina nije razjašnjen. Čini se da je osnovno reduciranje ekscesivnog upalnog odgovora reduciranjem stvaranja proupalnih citokina i medijatora, određena mikrobicidna učinkovitost, sprječavanje nastanka biofilma i interakcije između bakterija kojima se potiče patogenost ("quorum sensing") (91, 92).

Broj ispitivanja azitromicina kod bolesnika s cističnom fibrozom raste i sazrelo je vrijeme za sistematski pregled sadašnjih ispitivanja.

Difuzni panbronhilitis i bronhilitis obliterans

Difuzni panbronhilitis teška je bolest koju karakteriziraju kronični sinusitis, bronhilitis, kašalj, nepodnošenje napora, produljenje ekspirija i gubitak tjelesne težine. Karakterizira je upala bronhiola, pojava makrofaga ispunjenih lipidima. U kasnijoj fazi dovodi do konstriktivnog bronholitisa. Bolest je tipična za Japan, ali opisani su bolesnici i u drugim krajevima svijeta.

Eritromicin je najviše rabljen u liječenju ove indikacije. Kobayashi i sur. pokazali su da primjena azitromicina dva puta na tjedan dovodi do smanjenja količine sputuma, poboljšanja vitalnog kapaciteta i pada CRP-a kod bolesnika s panbronhilitisom (93). Manjkaju veća ispitivanja da bi se azitromicin mogao pozicionirati u liječenju difuznog panbronholitisa.

Bronhilitis obliterans vodeći je uzrok morbiditeta i smrtnosti kod bolesnika s transplantiranim plućima i znak je odbacivanja organa.

Kod oba sindroma pokušano je liječenje azitromicinom. U pilotskoj studiji pet od šest bolesnika liječenih azitromicinom tri puta na tjedan tijekom više od dvanaest tjedana pokazalo je stalno poboljšanje plućne funkcije (94).

Nekoliko kasnijih istraživanja potvrdilo je usporavanje tijeka bolesti primjenom azitromicina, ali ne i izlječenje. Efekt azitromicina kod tih bolesnika temelji se na njegovoj antiflogističkoj aktivnosti (95).

Hipertrofija gingive uzrokovana ciklosporinom

Hipertrofija gingive tijekom liječenja ciklosporinom poznata je komplikacija ciklosporinske terapije. Osim krvarenja koja ju prate, ponekad je potrebno kirurško odstranjenje hipertrofične mase. Nakon pojedinačnih izvješća o uspješnoj primjeni azitromicina kod tih bolesnika, Gomez i sur. objavili su seriju od 31 bolesnika s različitim stupnjevima gingivalne hipertrofije kod kojih je trodnevno liječenje azitromicinom dovelo do regresije hipertrofije. Kod šest bolesnika učinak je perzistirao i nakon šest mjeseci, a samo kod jednog bila je potrebna nakon recidiva kirurška terapija. Kod svih bolesnika došlo je do nestanka krvarenja iz gingive (96).

Kasnije manje, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano placebom potvrdilo je dobar učinak azitromicina, dok ispitivanje u usporedbi s metronidazolom nije pokazalo razliku između dva lijeka (97, 98).

Međutim, studija Chanda i sur. pokazala je značajno bolji učinak azitromicina u usporedbi s metronidazolom (99).

Zaključno, iako se radi o prikazima bolesnika i svega pet randomiziranih, vrlo heterogenih kliničkih ispitivanja s malim brojem ispitanika, azitromicin se pokazao uspješnim u smanjenju hipertrofije gingive inducirane primjenom ciklosporina. Mehanizam djelovanja temelji se na njegovu antiflogističkom učinku, dok metronidazol djeluje u slučajevima bakterijske superinfekcije (100).

Kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis

Kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis (KRMO) autoimunosna je bolest koja napada pretežito djecu i adolescente, ali susreli smo se s njome i kod starijih bolesnika. Može se javiti zajedno s kroničnim upalnim bolestima crijeva. Liječi se nesteroidnim antireumaticima, a kod bolesni-

ka kod kojih ne dolazi do poboljšanja primjenjuje se kombinacija azitromicina i kalcitonina i kasnije bisfosfonata. Prava efikasnost predloženog liječenja nije poznata zbog rijetke učestalosti. Ideja o primjeni azitromicina kod ovog sindroma krenula je iz prikaza poboljšanja bolesnika oboljelih od SAPHO sindroma (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, ostitis) tijekom liječenja azitromicinom 500 mg svaki treći dan pet mjeseci. Smatralo se da se radi o dvostrukoj aktivnosti azitromicina – onoj usmjerenoj prema *Propionibacterium acnes* i protuupalnoj aktivnosti. Schilling i sur. prikazali su 13 bolesnika oboljelih od KRMO liječenih azitromicinom (101). Kod više od polovine bolesnika došlo je do naglog poboljšanja s nestankom simptoma bolesti. Ukupno je terapija bila neuspješna kod svega 2 od 13 bolesnika. U svojim razmatranjima autori pridaju veliku važnost indukciji kronične upalne reakcije izazvane *P. acnes* (102).

Iako je ovaj način terapije koji se još može kombinirati s bisfosfonatima prihvaćen u njemačkoj literaturi, ne možemo govoriti o općeprihvaćenom stavu. Na svom odjelu smo uspješno liječili azitromicinom jednog takvog bolesnika.

Literatura

- MABEY D, FRASER-HURT N, POWELL C. Antibiotics for trachoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18; (2):CD001860.
- BAILEY RL, ARULLENDRAN P, WHITTLE HC, MABEY DC. Randomised controlled trial of single-dose azithromycin in treatment of trachoma. *Lancet* 1993; 342:453-6.
- DAWSON CR, SCHACHTER J, SALLAM S, SHETA A, RUBINSTEIN RA, WASHTON H. A comparison of oral azithromycin with topical oxytetracycline/polymyxin for the treatment of trachoma in children. *Clin Infect Dis* 1997; 24:363-8.
- CONRAD DA. Treatment of cat-scratch disease. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13:56-9
- CHIA JKS, NAKATA MM, LAMI JLM i sur. Azithromycin for the treatment of cat-scratch disease. *Clin Infect Dis* 1998; 26:193-4.
- BASS JW, FREITAS BC, FREITAS AD i sur. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:447-52.
- KOEHLER JE, SANCHEZ MA, GARRIDO CS i sur. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997; 337:1876-83.
- BONATTI H, MENDEZ J, GUERRERO I i sur. Disseminated Bartonella infection following liver transplantation. *Transpl Int* 2006; 19:683-7.
- GUERRA LG, NEIRA CJ, BOMAN D i sur. Rapid response of AIDS-related bacillary angiomatosis to azithromycin. *Clin Infect Dis* 1993;17:264-6.
- RESSNER RA, GRIFFITH ME, BECKIUS ML i sur. Antimicrobial susceptibilities of geographically diverse clinical human isolates of *Leptospira*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2750-4.
- PHIMDA K, HOONTRAKUL S, SUTTINONT C i sur. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3259-63.

12. GRIFFITH ME, HOSPENTHAL DR, MURRAY CK. Antimicrobial therapy of leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:533-7.
13. HOOK EW, MARTIN DH, STEPHENS J, SMITH BS, SMITH K. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* 2002; 29:486-90.
14. RIEDNER G, RUSIZOKA M, TODD J i sur. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353:1236-44.
15. GRUBER F, KASTELAN M, CABRIJAN L, SIMONIĆ E, BRAJAC I. Treatment of early syphilis with azithromycin. *J Chemother* 2000; 12:240-3.
16. STONER BP. Current controversis in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 3: S130-46.
17. KLAUSNER JD, STEINER K, KOHN R. Successful prevention of syphilis infection with azithromycin in both HIV-negative and HIV-positive individuals, San Francisco 1999–2003 (abstract A02B). In: Program and abstracts of the 2004 National STD Prevention Conference (Philadelphia). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2004.
18. REKART M, PATRICK D, JOLLY A i sur. Mass treatment/prophylaxis during an outbreak of infectious syphilis in Vancouver, British Columbia. *Can Commun Dis Rep* 2000; 26:101–5.
19. REKART ML, PATRICK DM, CHAKRABORTY B i sur. Targeted mass treatment for syphilis with oral azithromycin. *Lancet* 2003; 361:313–4.
20. REKART ML, WONG E, HUTCHINSON K. Evaluation of British Columbia's syphilis mass treatment intervention (abstract 0722). In: Program and abstracts of the 15th Biennial Congress of the International Society for Sexually Transmitted Disease Research (ISSTD) (Ottawa). ISS-TDR, 2003: 261.
21. BAI ZG, YANG KH, LIU YL i sur. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS* 2008; 19:217-21.
22. BLANDFORD JM, GIFT TL. The cost-effectiveness of single-dose azithromycin for treatment of incubating syphilis. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 502–8.
23. ROSEN T, VANDERGRIF T, HARTING M. Antibiotic use in sexually transmissible diseases. *Dermatol Clin* 2009; 27:49-61.
24. KIM YS, YUN HJ, SHIM SK, KOO SH, KIM SY, KIM S. A comparative trial of a single dose of azithromycin versus doxycycline for the treatment of mild scrub typhus. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1329-35.
25. PHIMDA K, HOONTRAKUL S, SUTTINONT C i sur. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3259-63.
26. KIM YS, LEE HJ, CHANG M i sur. Scrub typhus during pregnancy and its treatment: a case series and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75:955-9.
27. CASCIO A, COLOMBA C, ANTINORI S, PATERSON DL, TITONE L. Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2002; 34:154-8.
28. DZELALIJA B, PETROVEC M, AVSIC-ZUPANC T, STRUGAR J, MILIĆ TA. Randomized trial of azithromycin in the prophylaxis of Mediterranean spotted fever. *Acta Med Croatica* 2002; 56:45-7.
29. NIGHTINGEL SD, BYRD LT, SOUTHERN PM, JOCKUSCH JD, CAL SX, WYNNE BA. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992; 165:1082-5.
30. CHAISSON RE, MOORE RD, RICHMAN DD, KERULY J, CREAGH T. Zidovudine Epidemiology Study Group. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium*-complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:285-9.
31. HAVLIR DV, DUBE MP, SATTLER FR i sur. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996; 335:392-8.
32. FIELD SK, FISHER D, COWIE RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 2004; 126:566-581.
33. GLADUE RP, BRIGHT GM, ISAACSON RE, NEWBORG MF. *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:277-82.
34. FOULDS G, SHEPARD RM, JOHNSON RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: Suppl A:73-82.
35. GRIFFITH DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:198-203.
36. WALLACE RJ JR, BROWN BA, GRIFFITH DE i sur. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1766-72.
37. GRIFFITH DE, BROWN BA, GIRARD WM i sur. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1547-53.
38. LAM PK, GRIFFITH DE, AKSAMIT TR i sur. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1283-9.
39. FIELD SK, COWIE RL. Treatment of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. *Chest* 2003; 124:1482-6.
40. HOERAUF A, MARFO-DEBREKEYE I, BÜTTNER M i sur. Effects of 6-week azithromycin treatment on the *Wolbachia* endobacteria of *Onchocerca volvulus*. *Parasitol Res* 2008; 103:279-86.
41. BASTA-JUZBASIĆ A, LIPOZENCIĆ J, OREMOVIĆ L i sur. A dose-finding study of azithromycin in the treatment of acne vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15(3):141-7.
42. PARSAD D, PANDHI R, NAGPAL R, NEGI KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2001; 28:1-4.
43. KUS S, YUCELTEN D, AYTUG A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30:215-20.
44. PAVONE P. Azithromycin versus minocyclin in acne vulgaris. *Chronica Dermatologica* 1994; 4:867-72.
45. RAFIEI R, YAGHOUBI R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treatment* 2006; 17:217-21.
46. GRUBER F, GRUBISIC-GREBLO H, KASTELAN M, BRAJAC I, LENKOVIC M, ZAMOLO G. Azithromycin compared with minocycline in the treatment of acne comedonica and papulo-pustulosa. *J Chemother* 1998; 10:469-73.

47. FERNANDEZ-OBREGON AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000; 39:45-50.
48. KAPADIA N, TALIB A. Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol* 2004; 43:766-7.
49. ANTONIO JR, PEGAS JR, CESTARI TF, DO NASCIMENTO LV. Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety. *J Dermatolog Treat* 2008; 19:210-5.
50. INNOCENZI D, SKROZA N, RUGGIERO A, CONCETTA POTENZA M, PROIETTI. Moderate acne vulgaris: efficacy, tolerance and compliance of oral azithromycin thrice weekly for. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16:13-8.
51. BARDAZZI F, SAVOIA F, PARENTE G i sur. Azithromycin: a new therapeutical strategy for acne in adolescents. *Dermatol Online J* 2007; 13:4.
52. OPRICA C, EMTESTAM L, LAPINS J i sur. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe* 2004; 1:155-64.
53. CARBON C, POOLE MD. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. The review of experimental and clinical data. *J Chemother* 1999; 11:107-18.
54. NORD CE, OPRICA C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006; 12:207-10.
55. OZOLINS M, EADY EA, AVERY A i sur. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technology Assessment* 2005; 9, No 1.
56. JACOBSON JM, HAFNER R, REMINGTON J i sur. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS* 2001; 15:583-9.
57. SABA J, MORLAT P, RAFFI F i sur. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:853-6.
58. PODZAMCZER D, MIRÓ JM, FERRER E i sur. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:89-95.
59. de OLIVEIRA-SILVA F, de MORAIS-TEIXEIRA E, RABELLO A. Antileishmanial activity of azithromycin against *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*, *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*, and *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi*. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78:745-9.
60. KROLEWIECKI AJ, ROMERO HD, CAJAL SP i sur. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:640-6.
61. LAYEGH P, YAZDANPANA MJ, VOSUGH EM, PEZESHKPOOR F, SHAKERI MT, MOGHIMAN T. Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:99-101.
62. GINGRAS BA, JENSEN JB. Antimalarial activity of azithromycin and erythromycin against *Plasmodium berghei*. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49:101-5.
63. BISWAS S. In-vitro antimalarial activity of azithromycin against chloroquine sensitive and chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*. *J Postgrad Med* 2001; 47:240-3.
64. OHRT C, WILLINGMYRE GD, LEE P, KNIRSCH C, MILHOUS W. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2518-24.
65. NAKORNCHAI S, KONTHIANG P. Activity of azithromycin or erythromycin in combination with antimalarial drugs against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Acta Trop* 2006; 100:185-91.
66. NOEDL H, KRUDSOOD S, LEOWATTANA W i sur. *In vitro* antimalarial activity of azithromycin, artesunate, and quinine in combination and correlation with clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:651-6.
67. HEPNER DG JR, WALSH DS, UTHAIMONGKOL N i sur. Randomized, controlled, double-blind trial of daily oral azithromycin in adults for the prophylaxis of *Plasmodium vivax* malaria in Western Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:842-9.
68. TAYLOR WR, RICHIE TL, FRYAUFF DJ i sur. Malaria prophylaxis using azithromycin: a double-blind, placebo-controlled trial in Irian Jaya, Indonesia. *Clin Infect Dis* 1999; 28:74-81.
69. ANDERSEN SL, OLOO AJ, GORDON DM i sur. Successful double-blinded, randomized, placebo-controlled field trial of azithromycin and doxycycline as prophylaxis for malaria in western Kenya. *Clin Infect Dis* 1998; 26:146-50.
70. CHICO RM, PITTRUF R, GREENWOOD B, CHANDRAMOHAN D. Azithromycin-chloroquine and the intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy. *Malar J* 2008; 7:255.
71. DUNNE MW, SINGH N, SHUKLA M i sur. A double-blind, randomized study of azithromycin compared to chloroquine for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria in India. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:1108-11.
72. DUNNE MW, SINGH N, SHUKLA M i sur. A multicenter study of azithromycin, alone and in combination with chloroquine, for the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in India. *J Infect Dis* 2005; 191:1582-8.
73. SADIQ ST, GLASGOW KW, DRAKELEY CJ i sur. Effects of azithromycin on malarionometric indices in The Gambia. *Lancet* 1995; 346:881-2.
74. MILLER RS, WONGSRICHANALAI C, BUATHONG N i sur. Effective treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria with azithromycin-quinine combinations: a randomized, dose-ranging study. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74:401-6.
75. NOEDL H, KRUDSOOD S, CHALERMRATANA K i sur. Azithromycin combination therapy with artesunate or quinine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in adults: a randomized, phase 2 clinical trial in Thailand. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1264-71.
76. KALILANI L, MOFOLO I, CHAPONDA M i sur. (2007) A Randomized Controlled Pilot Trial of Azithromycin or Artesunate Added to Sulfadoxine-Pyrimethamine as Treatment for Malaria in Pregnant Women. *PLoS ONE* 2: e1166.
77. KRUDSOOD S, BUCHACHART K, CHALERMRUT K i sur. A comparative clinical trial of combinations of dihydroartemisinin plus azithromycin and dihydroartemisinin plus mefloquine for treatment of multidrug resistant falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33:525-31.
78. KRUDSOOD S, SILACHAMROON U, WILAIRATANA P i sur. A randomized clinical trial of combinations of artesunate and azithromycin for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31:801-7.

79. KRAUSE PJ, LEPORE T, SIKAND VK i sur. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1454-8.
80. BAKAR O, DEMIRÇAY Z, TOKER E, ÇAKIR S. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009. (u tisku)
81. AKHYANI M, EHSANI AH, GHIASI M, JAFARI AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol* 2008; 47:284-8.
82. BAKAR O, DEMIRÇAY Z, GÜRBÜZ O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol* 2004; 43:151-4.
83. FERNANDEZ-OBREGON A, PATTON DL. The role of *Chlamydia pneumoniae* in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin. *Cutis* 2007; 79:163-7.
84. BAKAR O, DEMIRÇAY Z, YUKSEL M, HAKLAR G, SANISOGLU Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:197-200.
85. FLUME PA, O'SULLIVAN BP, ROBINSON KA i sur. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:957-69.
86. SAIMAN L, MARSHALL BC, MAYER-HAMBLETT N. i sur. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1749-56.
87. SHIMIZU T, SHIMIZU S, HATTORI R, GABAZZA EC, MAJIMA Y. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168:581-7.
88. EQUI A, BALFOUR-LYNN IM, BUSH A, ROSENTHAL M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360:978-84.
89. WOLTER J, SEENEY S, BELL S, BOWLER S, MASEL P, MCCORMACK J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57:212-6.
90. CLEMENT A, TAMALET A, LEROUX E, RAVILLY S, FAUROUX B, JAIS JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006; 61:895-902.
91. WAGNER T, BURNS JL. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:75-6.
92. HOFFMANN N, LEE B, HENTZER M i sur. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in Cfr(-/-) mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3677-87.
93. KOBAYASHI H, TAKEDA H, SAKAYORI S i sur. Study on azithromycin in treatment of diffuse panbronchiolitis. *Kansenshogaku Zasshi* 1995; 69:711-22.
94. GERHARDT SG, MCDYER JF, GIRGIS RE, CONTE JV, YANG SC, ORENS JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:121-5.
95. GOTTLIEB J, SZANGOLIES J, KOEHNLEIN T, GOLPON H, SIMON A, WELTE T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008; 85:36-41.
96. GÓMEZ E, SÁNCHEZ-NUÑEZ M, SÁNCHEZ JE i sur. Treatment of cyclosporin-induced gingival hyperplasia with azithromycin. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2694-7.
97. NASH MM, ZALTZMAN JS. Efficacy of azithromycin in the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65:1611-5.
98. MESA FL, OSUNA A, ANEIRO J i sur. Antibiotic treatment of incipient drug-induced gingival overgrowth in adult renal transplant patients. *J Periodontol Res* 2003; 38:141-6.
99. CHAND DH, QUATTROCCHI J, POE SA, TEREZHALMY GT, STRIFE CF, CUNNINGHAM RJ. Trial of metronidazole vs. azithromycin for treatment of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Pediatr Transplant* 2004; 8:60-4.
100. CLEMENTINI M, VITTORINI G, CREA A i sur. Efficacy of AZM therapy in patients with gingival overgrowth induced by Cyclosporine A: a systematic review. *BMC Oral Health* 2008; 8:34.
101. SCHILLING F, WAGNER AD. Azithromycin: Eine anti-inflammatorische Wirksamkeit im Einsatz bei der chronischen rekurreierenden multifokalen Osteomyelitis? Eine vorläufige Mitteilung. *Z Rheumatol* 2000; 59:352-3.
102. SEIDL T, MAIER M, REFIOR HJ, VEIHELMANN A. Chronisch rekurreierende multifokale Osteomyelitis. *Orthopade* 2003; 3:535-40.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

e-mail: bbarsic@bfm.hr

Primljeno / Received

20. 3. 2009.

March 20, 2009

Prihvaćeno / Accepted

25. 3. 2009.

March 25, 2009

Izmjereno 6500 korisnika



www.plivamed.net

Recept stručnog usavršavanja

- bogatstvo stručnih vijesti i referenci
- on line testovi
- besplatni pristup na harrison principles...
- interaktivno pretraživanje stručnih časopisa
- kompletna baza HZZO...