

Telitromicin – novi ketolidni antibiotik

Ilija KUZMAN, prof. dr. sc., specijalist
infektolog

Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran
Mihaljević« Zagreb

Ključne riječi

telitromicin
ketolidi
farmakodinamika
farmakokinetika
respiratorne infekcije

Key words

telithromycin
ketolides
pharmacodynamisc
pharmacokinetics
respiratory infections

Primljeno: 2005–02–08

Received: 2005–02–08

Prihvaćeno: 2005–02–17

Accepted: 2005–02–17

Pregledni članak

Ketolidi su nova vrsta makrolidnih antibiotika, a strukturom su posebno prilagođeni za liječenje infekcija gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava, uključujući i one uzrokovane rezistentnim uzročnicima. Ketolidi imaju sličan mehanizam djelovanja kao eritromicin i drugi makrolidi. Telitromicin je prvi ketolidni antibiotik koji je ušao u kliničku primjenu. Ovaj pregledni rad opisuje najnovija saznanja o telitromicinu, analizira njegovu *in vitro* i *in vivo* aktivnost, farmakodinamske i farmakokinetičke značajke, te klinička istraživanja i primjenu lijeka. Telitromicin ima dobru aktivnost protiv gram-pozitivnih, gram-negativnih i atipičnih uzročnika respiratornih infekcija. Također pokazuje vrlo dobru učinkovitost i protiv *Streptococcus pneumoniae* rezistentnog na penicilin i makrolide. Farmakokinetičke osobine i dobro prodiranje u tkiva omogućuju peroralnu primjenu telitromicina u jednoj dnevnoj dozi od 800 mg. Telitromicin se metabolizira u jetri, a izlučuje se putem žuči i bubrega. Kontrolirana klinička istraživanja bila su ograničena samo na respiratorne infekcije, uključujući pneumonije iz opće populacije, akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti, sinusitis i streptokoknu anginu. Kliničko izlječenje i bakteriološka eradikacija bili su slični u usporedbi s kompariranim antibioticima. Brojna klinička istraživanja nedvojbeno su dokazala kliničku učinkovitost telitromicina u liječenju infekcija gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava koje su uzrokovane tipičnim i atipičnim bakterijama, uključujući sojeve koji su rezistentni na beta-laktamske antibiotike i makrolide.

Telithromycin – a new ketolide antibiotic

Review article

Ketolides are a new class of macrolides designed to offer activity for the treatment of upper and lower respiratory tract infections, including those caused by resistant strains. Ketolides have a mechanism of action very similar to erythromycin and other macrolides. Telithromycin is the first member of this new class to be approved for clinical use. This review discusses recent developments of telithromycin with analysis of *in vitro* and *in vivo* activities, pharmacokinetics, pharmacodynamics, as well as clinical trials and clinical use. Telithromycin exhibits good activity against gram-positive, gram-negative and atypical respiratory tract pathogens. It has excellent activity against penicillin-resistant and macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The pharmacokinetics and tissue penetration of telithromycin permit once daily oral administration of an 800 mg dose. It is primarily metabolised in the liver and that elimination is by a combination of biliary and urinary excretion. Clinical trial data have focused on respiratory infections including community-acquired pneumonia, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, sinusitis and streptococcal pharyngitis. Clinical cure rates and bacteriological eradication have been similar to comparators. Telithromycin has similar safety profile to the newer macrolides. Numerous clinical trials support the clinical efficacy of the telithromycin in upper and lower respiratory tract infections caused by typical and atypical pathogens including strains resistant to beta-lactams and macrolides.

Ketolidi su nova skupina makrolidnih antibiotika, a strukturirani su s posebnom učinkovitošću protiv uzročnika respiratornih infekcija, uključujući i one koji su stekli rezistenciju na makrolide. Oni su polusintetski derivati eritromicina A. Telitromicin (Ketek) prvi je antibiotik iz te skupine koji je u širokoj kliničkoj primjeni, a drugi su još u razvojnim fazama [1–4]. Telitromicin je registriran i u Hrvatskoj.

1. Farmakodinamika

Mehanizam i način djelovanja

Ketolidi imaju sličan antibakterijski mehanizam djelovanja kao eritromicin i ostali makrolidi. Telitromicin snažno inhibira sintezu bakterijskih proteina interferirajući s peptidil-transferazom 50S ribosomke podjedinice. Dokazano je da telitromicin interferira s translacijom ribosoma na razini 23S RNK. Glavna mjesta interakcije su područja II i V, a glavno mjesto interakcije makrolida jest područje V. Ova dvostruka interakcija između telitromicina i područja II i V osigurava njegovo snažnije djelovanje u odnosu na makrolide. Afinitet telitromicina za 50S podjedinicu ribosoma bakterijskih sojeva osjetljivih na eritromicin 10 puta je veći od afiniteta eritromicina A, a prema sojevima rezistentnim na eritromicin A telitromicin pokazuje 20 puta veći afinitet [4, 5].

Antibakterijski spektar

Telitromicin vrlo dobro je aktivan protiv širokog spektra bakterijskih uzročnika, uključujući gram-pozitivne, gram-negativne i atipične (intracelularne) uzročnike akutnih respiratornih infekcija [6]. U usporedbi s makrolidima, ketolidi pokazuju bolju *in vitro* aktivnost prema većini gram-pozitivnih bakterija. Telitromicin aktivniji je od eritromicina, azitromicina i klaritromicina prema *Streptococcus pneumoniae*, uključujući i na penicilin umjereno i visoko rezistentne sojeve. Sojevi pneumokoka s visokom rezistencijom na penicilin (MIK >2 mg/L) imaju MIK za makrolide >64 mg/L, a telitromicin pokazuje izvanredno dobru aktivnost s MIK-om 0,25 mg/L. Telitromicin je dobro aktivan i prema *Streptococcus pyogenes*, uključujući i na makrolide rezistentne sojeve, a *in vitro* i prema većini sojeva *Staphylococcus aureus*. Učinkovitiji je od makrolida i prema *Enterococcus faecalis*, a slabo aktivan prema *Enterococcus faecium* [6–9].

Aktivnost telitromicina prema *Haemophilus influenzae* slična je azitromicinskoj, a znatno je bolja od eritromicinske i klaritromicinske. Telitromicin pokazuje vrlo dobru aktivnost prema *Moraxella catarrhalis* i *Bordetella pertussis*, ali *in vitro* dobru i prema nekim anaerobnim bakterijama (*Peptostreptococcus*), a slabu prema *Bacteriodes fragilis* i *Fusobacterium spp.* Telitromicin jednako je ili izraženije aktivan od novih makrolida (azi-

tromicin, klaritromicin) prema intracelularnim (atipičnim) uzročnicima respiratornih infekcija – *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Telitromicin pokazuje slabu aktivnost prema *Mycobacterium tuberculosis* i atipičnim mikobakterijama [6–10].

Usporedne *in vitro* aktivnosti eritromicina, azitromicina, klaritromicina i telitromicina prikazuje tablica 1. Preporučena je granična vrijednost MIK-a za telitromicin, koja razdvaja osjetljive mikroorganizme od umjereno osjetljivih $\leq 0,5$ mg/L, a umjereno osjetljive od rezistentnih mikroorganizama >2 mg/L

Rezistencija bakterija

Rezistencija bakterija na telitromicin još se ne pojavljuje. Strukturna građa i mehanizam djelovanja telitromicina ne omogućuju *in vitro* nastanak MLS_B (rezistencija na makrolide, linkozamide i streptogramin B) tipa rezistencije prema *S. aureus*, *S. pneumoniae* i *S. pyogenes* [4, 5, 11]. Rijetko se *in vitro* razvija rezistencija na telitromicin zbog spontanijih mutacija. *In vitro* rezultati pokazali su da mehanizmi rezistencije povezani s mefA ili ermB eritromicina utječu na telitromicin, ali u manjoj mjeri nego na eritromicin i druge makrolide. *S. pneumoniae* ne pokazuje unakrižnu rezistencije između telitromicina i drugih skupina antibiotika. Za *S. pyogenes* pojavljuje se unakrižna rezistencija i prema telitromicinu za sojeve visoko rezistentne prema eritromicinu A [1, 2].

Prevalencija rezistencije može varirati prostorno i vremenski za određene vrste i sojeve bakterija. Zato je važno poznavanje lokalne rezistencije, posebno pri liječenju težih infekcija.

2. Farmakokinetika

Resorpcija

Nakon peroralne primjene, telitromicin se dobro i brzo resorbira [1, 3, 12]. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi od 2 mg/L postiže se za oko jedan sat nakon jedne dnevne doze od 800 mg, a biodostupnost iznosi oko 60 % i u mladih i u starijih ljudi [13]. C_{max} telitromicina lagano raste s povećanjem doze. Nakon sedmodnevne primjene jedne dnevne doze od 800 mg telitromicina iznosi 2,27 mg/L [12]. Unos hrane ne utječe na udio i brzinu resorpcije, zato se telitromicin može uzimati neovisno o obroku [1, 3].

Distribucija

U in vitro istraživanjima dokazano je da se 60–70 % telitromicina veže na proteine. Telitromicin se dobro distribuira u cijelom tijelu, a obujam distribucije iznosi $2,9 \pm 1,01$ L/kg [3, 4]. Brza distribucija i visoke koncen-

Tablica 1. *In vitro* aktivnost (MIK₉₀) eritromicina, azitromicina, klaritromicina i telitromicina
Table 1. *In vitro* activity (MIC₉₀) of erythromycin, azithromycin, clarithromycin and telithromycin

Uzročnici	Eritromicin	Azitromicin	Klaritromicin	Telitromicin
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – osjetljiv na penicilin – umjereno rezistentan – visoko rezistentan	1,0 >64,0 >64,0	1,0 >64,0 >64,0	0,25 >64,0 >64,0	0,03 0,06 0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,06	0,25	0,06	0,015
<i>Staphylococcus aureus</i> – osjetljiv na meticilin – rezistentan na meticilin	>128 >128	– >128	>128 >128	0,25 0,5
<i>Enterococcus spp.</i> – osjetljiv na vankomicin – rezistentan na vankomicin	2 >128	>8 >8	1 >128	0,06 32
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,25	1	0,125	0,03–0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	2	16	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<0,25	<0,06	<0,25	0,12
<i>Bordetella pertussis</i>	0,06	0,06	0,06	0,03
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	1	0,5	0,12
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<0,015	<0,015	<0,015	<0,015
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0,25	0,25	0,03	0,25
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5	0,5	0,046	0,125
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	16	>64	4	0,03

MIK₉₀ – Minimalna inhibitorna koncentracija (mg/L) za 90 % izolata

tracije telitromicina u tkivima i tjelesnim tekućinama rezultiraju znatno većim koncentracijama u ciljnim tkivima (na mjestu upale) nego u plazmi. U odnosu na koncentraciju u plazmi, telitromicin postiže višestruko veće koncentracije intracelularno i u tkivima. Tako je maksimalna koncentracija u sluznici bronha 12,1 puta veća, u epitelnom sekretu 16,8 puta, u slini 1,6 puta, u iskašljaju 4,8 puta, u tonzilarnom tkivu 7,8 puta, u sekretu srednjeg uha 2,4 puta, u sekretu sinusa 4,0 puta, a u alveolarnim makrofagima i polinuklearnim leukocitima i 500 puta veća od koncentracije u plazmi [12–16].

Metabolizam

Telitromicin se primarno metabolizira u jetri. Nakon peroralne primjene metabolizira se oko 70 % doze, a oko 30 % ostaje nepromijenjeno. Telitromicin se metabolizira u jetri pomoću citokromskog enzimskog sustava P450 [1, 3, 4]. Nakon jednokratne doze od 800 mg telitromicina, poluvrijeme eliminacije (»poluživot«) iznosi 7,2 sata, što omogućuje jednokratno dnevno doziranje [12].

Izlučivanje

Nakon peroralne primjene i metabolizma u jetri, bilijarnom se sekrecijom izlučuje u stolici 7 % resorbiranog telitromicina u nepromijenjenom obliku, a 13 % renalnom sekrecijom u urinu. U jetri se metabolizira 37 % resorbiranog telitromicina [12].

Oštećenje bubrežne funkcije

Zbog dva puta izlučivanja (bilijarna i bubrežna sekrecija), nije potrebna prilagodba doze telitromicina u bolesnika s blažim i umjereno teškim oštećenjem bubrežne funkcije, ali kod teže bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <30 mL/min) dozu treba smanjiti, osobito ako istodobno postoji i oštećenje jetre [1, 4, 12]. Učinak dijalize na eliminaciju telitromicina nije ispitan [1, 3, 16].

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim, srednje teškim i teškim oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze telitromicina,

čak i pri istodobnom umjereno teškom oštećenju bubrežne funkcije [1, 12]. Pri oštećenju jetre povećava se udio izlučivanja telitromicina preko bubrega [12, 16].

Dobni i spolni utjecaj

U bolesnika starijih od 65 godina maksimalna koncentracija telitromicina u plazmi i AUC bili su povećani oko 2 puta u odnosu na vrijednosti u mladih zdravih ljudi. Te promjene u farmakokinetici ne zahtijevaju prilagodbu doze [1, 3]. Farmakokinetika telitromicina u djece mlađe od 12 godina nije istraživana. Ograničeni podaci, dobiveni ispitivanjem u adolescenata od 13 do 17 godina, pokazali su da je koncentracija telitromicina u toj skupini slična koncentraciji u odraslih od 18 do 40 godina. Farmakokinetika telitromicina slična je u muškaraca i žena [1, 12, 16].

Pretklinički podaci o toksičnom potencijalu

Istraživanja toksičnosti opetovanih doza telitromicina u trajanju od 1, 3 i 6 mjeseci, provedena na štakorima, psima i majmunima, pokazala su da se toksičnost manifestira uglavnom jetrenim oštećenjem, odnosno povišenjem vrijednosti jetrenih enzima i histološki vidljivim oštećenjem. Ovi su učinci reverzibilni s tendencijom povlačenja odmah nakon prestanka primjene lijeka. Nuspojave nisu zabilježene pri 1,6 do 13 puta većim koncentracijama od očekivanih koncentracija lijeka u kliničkoj primjeni [16].

Fosfolipidoza (intracelularna akumulacija fosfolipida) koja pogađa brojne organe i tkiva (jetra, bubrezi, pluća, štitna žljezda, žučni mjehur, mezenterijski limfni čvorovi, crijeva) zabilježena je u štakora i pasa koji su primali 150 mg ili više telitromicina po kilogramu tjelesne težine u ponavljanim dozama tijekom jednog mjeseca, odnosno 20 mg/kg/dan tijekom 3–6 mjeseci. Te su koncentracije veće oko devet puta od očekivanih koncentracija u plazmi ljudi nakon jednomjesečne primjene telitromicina, odnosno manje su od očekivanih koncentracija nakon šestmesečne primjene. Proces fosfolipidoze reverzibilan je nakon prestanka primjene lijeka. Nije poznato značenje ove pojave u ljudi [16].

Poput makrolida i kinolona, pri primjeni telitromicina, praćenjem EKG-a u pasa, zabilježeno je produljenje QT intervala pri 8 do 13 puta većim koncentracijama od očekivanih u kliničkoj uporabi. Hipokalemija i kinidin imaju dodatne učinke *in vitro*, a sotalol potencira učinak lijeka [16].

Istraživanja reproduktivne toksičnosti pokazala su usporeno sazrijevanje gameta u štakora i štetne učinke na fertilizaciju. Pri primjeni visokih doza zabilježene su embriotoksičnost, te nepotpuna osifikacija i anomalije skeleta. Istraživanja teratogenosti na štakorima i kunićima nisu dala nedvojbene dokaze o mogućem teratogenom potencijalu telitromicina, iako postoje neki dokazi o štetnom učinku velikih doza na razvoj fetusa. Testovi genotoksično-

sti s telitromicinom bili su negativni *in vivo* i *in vitro*, a dugotrajna istraživanja karcinogenosti na životinjskim modelima nisu provedena [4, 15, 16].

3. Indikacije

Indikacije za primjenu telitromicina (Ketek, tablete 400 mg) obuhvaćaju odrasle bolesnike (stariji od 18 godina) s blažim i umjereno teškim infekcijama dišnog sustava koje su uzrokovane mikroorganizmima osjetljivim na ketolide [16]. To su ovi klinički sindromi:

- domicilna, odnosno pneumonija iz opće populacije,
- akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa (AEKOPB),
- akutni bakterijski sinusitis,
- angina/faringitis uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom, skupina A (*S. pyogenes*).

Telitromicin se upotrebljava i u djece, odnosno adolescenata od 13 do 18 godina, za liječenje streptokokne angine, pri alergiji ili neučinkovitosti beta-laktamskih antibiotika.

4. Doziranje i način primjene

Način primjene

Telitromicin se u svim indikacijama uzima u jednoj peroralnoj dnevnoj dozi od 800 mg (2 tablete od 400 mg). Tablete treba progutati cijele s dostatnom količinom tekućine. Tablete se mogu uzimati uz obrok ili neovisno o obroku [16].

Trajanje liječenja

Doziranje i trajanje liječenja, prema kliničkim sindromima, za bolesnike starije od 18 godina:

- domicilna, odnosno pneumonija iz opće populacije: 800 mg jednom na dan, 7 do 10 dana,
- akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa: 800 mg jednom na dan, 5 dana,
- akutni bakterijski sinusitis: 800 mg jednom na dan, 5 dana,
- streptokokna angina/faringitis (uključujući i adolescente od 12 do 18 godina): 800 mg jednom na dan, 5 dana.

Posebne napomene uz doziranje

Nije potrebno prilagođavati dozu telitromicina u starijih osoba. Sigurnost i učinkovitost telitromicina u bolesnika mlađih od 12 godina nije još istražena, pa se ne primjenjuje u mlađe djece i trudnica i za vrijeme dojenja [15, 16].

Nije potrebna prilagodba doze telitromicina u bolesnika s blažim i srednje tešim oštećenjem bubrežne funkcije.

Ako je bubrežna funkcija teško narušena (kreatinin klirens <30 mL/min) dozu valja smanjiti za 50 %. Bolesnici na dijalizi trebaju uzimati telitromicin isti dan nakon provedenog postupka dijaliziranja [16].

Nije potrebna prilagodba doze telitromicina u bolesnika s blagim, srednje teškim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, osim ako je istodobno teško narušena i bubrežna funkcija [16].

5. Nuspojave i interakcije, kombinacije s drugim lijekovima

Interakcije s drugim lijekovima

Telitromicin je, kao i makrolidi, snažan inhibitor citokromskog enzimskog sustava P450, pa je njegova primjena povezana s porastom koncentracije i sporijim izlučivanjem nekih lijekova koji se metaboliziraju u jetri koristeći ovaj enzimski sustav [1, 15, 16]. Ove interakcije mogu rezultirati promijenjenim terapijskim učinkom dotičnih lijekova, ali i ozbiljnom toksičnošću.

Telitromicin usporava metabolizam simvastatina, lovastatina i atorvastatina (ali ne pravastatina i fluvastatina), što povećava njihovu koncentraciju u plazmi. Iako pri istodobnoj primjeni telitromicina i ovih statina nije registrirana rabdmioliza, nije dopuštena njihova primjena u kombinaciji [16].

Kontraindicirana je i kombinacija cisaprida s telitromicinom, jer može dovesti do povišenja serumske koncentracije cisaprida i produljenja QT intervala [16]. Osim cisaprida, telitromicin povišuje razinu pimozida, astemizola i terfenadina u plazmi. To može rezultirati produlje-

njem QT intervala i srčanim aritmijama, uključujući ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju [16]. Za vrijeme liječenja telitromicinom treba izostaviti uporabu svih navedenih lijekova. Interakcije između telitromicina i nekih skupina lijekova prikazuje tablica 2.

Ako se midazolam i drugi benzodiazepani primijene istodobno s telitromicinom, višestruko se povišuje njihova koncentracija. Zato valja izbjegavati istodobnu primjenu, odnosno smanjiti dozu midazolama i kontrolirati bolesnika [16].

Telitromicin povišuje i koncentraciju digoksina u plazmi, ali u bolesnika nisu zabilježene bitnije promjene EKG-a, odnosno nije bilo znakova toksičnosti digoksinom. No, treba pratiti razinu digoksina u serumu za vrijeme istodobne primjene telitromicina i digoksina. Kad se metoprolol primijeni istodobno s telitromicinom raste mu koncentracija, ali to je klinički važno samo za bolesnike sa srčanim zatajenjem [16].

Telitromicin može povišiti razinu ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa, te pri istodobnoj primjeni valja pažljivo kontrolirati razine ovih imunosupresivnih lijekova i po potrebi smanjiti dozu [16].

Nema klinički izražene farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije nakon jednokratne primjene varfarina i telitromicina. Međutim, nije isključena farmakodinamička interakcija nakon višekratne primjene. U zdravih osoba nisu registrirane klinički značajne farmakokinetičke interakcije s malim dozama trifazičkih oralnih kontraceptiva [1, 16].

Za vrijeme istodobnog liječenja rifampinom i telitromicinom opetovanim dozama, maksimalna se koncen-

Tablica 2. Interakcije telitromicina i drugih lijekova i njihov učinak
Table 2. Interactions of telithromycin and other drugs and their efficacy

Lijek	Učinak	Kliničko značenje
Triciklični kontraceptivi	Blagi porast C_{max} , AUC i $t_{1/2}$ kontraceptiva	Nije važno
Varfarin	Interferencija nakon višekratne primjene varfarina	Nije važno
Simvastatin	Značajan porast C_{max} (5,3 puta) i AUC (8,9 puta) simvastatina	Kontraindicirana istodobna primjena
Cisaprid	Porast C_{max} (1,9 puta) i AUC (2,6 puta) cisaprida	Kontraindicirana istodobna primjena
Intrakonazol, ketokonazol	Blagi porast C_{max} i AUC telitromicina	Nije važno
Digoksin	Blagi porast C_{max} i AUC digoksina	Kontrola, mjerenje koncentracije digoksina
Teofilin	Umjeren porast koncentracije teofilina	Kontrola
Rifampin	Smanjenje C_{max} i AUC telitromicina	Slabija klinička učinkovitost telitromicina
Ranitidin, antacidi	Nema učinka na resorpciju	Nije važno

AUC – površina ispod krivulje koncentracije; C_{max} – maksimalna serumska koncentracija; $t_{1/2}$ – poluvrijeme eliminacije

tracija telitromicina prosječno smanjuje za 79 %. Zato istodobna primjena rifampina (ali i fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala) s telitromicinom može mu smanjiti terapijsku razinu i kliničku učinkovitost [16].

Istraživanja interakcija s itrakonazolom i ketokonazolom pokazala su da oni povisuju koncentraciju telitromicina u plazmi. Te promjene u farmakokinetici telitromicina ne zahtijevaju prilagodbu doze, jer je koncentracija telitromicina u rasponu dobre podnošljivosti [1, 16]. Nije proučavan učinak ritonavira na telitromicin, koji bi mogao uzrokovati veći porast koncentracije telitromicina [16].

Prema iskustvu s nekim makrolidima, istodobna primjena telitromicina i derivata alkaloida (ergotamin, dihidroergotamin) može uzrokovati snažnu vazokonstrikciju (»ergotizam«) s mogućom nekrozom na ekstremitetima [16].

Nuspojave

Brojna kontrolirana klinička i postmarketinška istraživanja pokazala su da je telitromicin siguran antibiotik, sa sličnim neželjenim pojavama kao novi makrolidi (azitromicin, klaritromicin), koje se poglavito odnose na gastrointestinalni sustav, a to su proljev, mučnina i povraćanje. Rijetko su registrirana oštećanja jetre, otkrivena kao blagi i prolazni porast vrijednosti aminotransferaza (AST, ALT), bez kliničkih simptoma [1, 12, 16].

U osam randomiziranih, komparativnih, dvostruko slijepih, kliničkih istraživanja učestalost i težina neželjenih događaja bili su slični za telitromicin i komparirane antibiotike. U 4780 bolesnika liječenih telitromicinom najučestalija nuspojava bio je proljev (10 %), slijede mučnina (7 %), vrtoglavica (2,8 %), povraćanje (2,4 %) i glavobolja (2 %) [16].

Ozbiljnije nuspojave zabilježene u kontroliranim kliničkim istraživanjima bile su vrlo rijetke (0,4 %), a uključuju alergijske reakcije, erythema multiforme, smetnje vida, pseudomembranozni kolitis, itd. [16].

Smetnje vida povezane s uzimanjem telitromicina, uključujući zamućenje vida, otežano fokusiranje i pojavu dvoslika registrirane su u manje od 1 % ispitanika. Obično se pojavljuju nekoliko sati nakon uzimanja prve ili druge doze, a traju nekoliko sati i potpuno su reverzibilne [16].

U kliničkim istraživanjima učinak telitromicina na produljenje QT intervala bio je vrlo mali (srednja vrijednost oko 1 ms), a nisu registrirane razlike u odnosu na komparirane antibiotike. Ni jedan ispitanik nije razvio QT >60 ms [16].

Pri liječenju telitromicinom, 2003. godine registrirano je nekoliko bolesnika s egzacerbacijom miastenije gravis, uključujući i jedan smrtni ishod [17].

6. Klinički podaci

Uvodni dio

Ketolidi su nova skupina antibiotika s vrlo dobrom *in vivo* i *in vitro* učinkovitošću protiv svih najvažnijih bakterijskih uzročnika akutnih respiratornih infekcija u općoj populaciji. Do sada je samo telitromicin prošao sve faze kliničkih istraživanja i nalazi se u široj kliničkoj primjeni u brojnim zemljama.

Učinkovitost i sigurnost primjene telitromicina, 800 mg u jednoj dnevnoj peroralnoj dozi u trećoj fazi kliničkih istraživanja, dokazana je u 14 internacionalnih, kontroliranih, kliničkih istraživanja s ukupno 4955 bolesnika. Telitromicinom je liječeno 3881 bolesnik, a 1653 drugim kompariranim antibioticima [1, 16, 18, 19].

U istraživanja su bili uključeni bolesnici s akutnim respiratornim infekcijama, odnosno ovi klinički sindromi: pneumonija iz opće populacije (blaži i srednje teški klinički oblici bolesti), akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti (AE-KOPB), akutni bakterijski sinusitis i streptokokna angina/faringitis. U istraživanja su uključeni odrasli bolesnici, a samo u istraživanjima liječenja streptokokne angine bili su uključeni i adolescenti stariji od 12 godina [18].

Farrell i Felmingham objavili su 2004. godine rezultate PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) longitudinalnog istraživanja i praćenja rezistencije u svim zemljama gdje je telitromicin u uporabi, od 1999. do 2003. godine. Od ukupno 13874 testirana soja, 99,2 % izolata *S. pneumoniae* bilo je osjetljivo na telitromicin (MIK $\geq 0,5$ mg/L), a samo je u 10 izolata MIK bio ≥ 4 mg/L. U promatranom razdoblju nije bilo promjena vrijednosti MIK-a za telitromicin [20]. Kao i prethodna izvješća PROTEKT istraživanja [9, 21], ovo izdvaja telitromicin kao antibiotik izbora pri peroralnom liječenju akutnih respiratornih infekcija koje uzrokuje *S. pneumoniae* rezistentan na penicilin i/ili makrolide.

U francuskom istraživanju, Fogarty i suradnici su analizirali klinički uspjeh i bakteriološku eradikaciju pri liječenju telitromicinom u kliničkim istraživanjima, izdvajajući 333 bolesnika u kojih je *S. pneumoniae* bio uzročnik respiratornih infekcija. Smanjena osjetljivost, odnosno rezistencija na penicilin i/ili eritromicin registrirana je u 77 ili 23,1 % izolata. Kliničko izliječenje postignuto je u 92,8 % bolesnika s pneumokoknim uzročnikom, odnosno u 91,7 % onih sa smanjenom osjetljivošću na penicilin i u 86 % rezistentnih na eritromicin [22].

Najnovije i najpotpunije rezultate o kliničkoj učinkovitosti telitromicina i bakteriološkoj eradikaciji objavljuje Low sa suradnicima 2004. godine. Istraživanje obuhvaća kliničku i bakteriološku analizu svih kontroliranih

Tablica 3. Klinička istraživanja liječenja pneumonija telitromicinom
Table 3. Clinical trials in the treatment of pneumonia with telithromycin

Autori (Broj reference)	Tip istraživanja	Broj bolesnika (PP populacija)	Kliničko izlječenje (%)	Bakteriološka eradikacija (%)
Carbon et al. [23]	Nekomparativno	197	92,9	88,9
van Rensburg et al. [24]	Nekomparativno	187	93,6	89,7
Fogarty et al. [25]	Nekomparativno	357	93,0	91,9
Hagberg et al. [26]	Komparativno	301	94,6	90,0
Tellier et al. [27]	Komparativno	318	88,3	89,3
Pullman et al. [28]	Komparativno	166	90,0	92,9

ranih kliničkih istraživanja, a odnosi se na 1536 izolata bolesnika s pneumonijom, AE-KOPB i akutnim sinusitisom koji su liječeni telitromicinom. Kliničko izlječenje zabilježeno je u 92,7 %, a eradikacija u 94,3 % infekcija koje je uzrokovao *S. pneumoniae*, za *H. influenzae* izlječenje iznosi 87,0 %, a eradikacija 85,6 %, za *M. catarrhalis* i izlječenje i eradikacija 89,7 %, a za *S. aureus* 84,9 % i 87,7 % [19].

Pneumonija

U šest kliničkih istraživanja (tri nekomparativna i tri randomizirana, dvostruko slijepa, komparativna) bilo je uključeno ukupno 1969 bolesnika s pneumonijom iz opće populacije, s blažim ili srednje teškim kliničkim oblikom bolesti. Istraživanje je prema protokolu (PP populacija) provedeno u 1526 bolesnika. Kliničko izlječenje zabilježeno je u 92,4 % bolesnika u nekomparativnih istraživanja, odnosno u 91,0 % u randomiziranim komparativnim istraživanjima. Kliničko izlječenje drugim antibioticima (amoksicilin, klaritromicin, trovafloksacin) u komparativnim istraživanjima zabilježeno je u 90,4 % bolesnika [18]. Tablica 3. prikazuje pojedinačne rezultate kliničkog izlječenja i bakteriološke eradikacije svih šest kliničkih istraživanja [23–28].

Iz ovih kliničkih istraživanja jasno se zaključuje da je telitromicin bio jednako učinkovit kao komparirani antibiotici u kliničkom izlječenju bolesnika s pneumonijom i u bakteriološkoj eradikaciji uzročnika. Više od 90 % bolesnika iz skupina s visokim rizikom također je uspješno izliječeno telitromicinom. Tako je klinički uspjeh zabilježen u 90,3 % starijih od 65 godina ($n = 154$), 91,5 % bolesnika s pneumokoknom bakterijemijom ($n = 47$) i u 92,0 % bolesnika s Fine skorom \geq III ($n = 175$).

S. pneumoniae je bio najčešći dokazani uzročnik, a zatim *H. influenzae*. Kliničko izlječenje telitromicinom registrirano je u 95,4 % (166/174) bolesnika s pneumokoknom pneumonijom, a bakteriološka eradikacija u 94,8 %. Slabiji rezultati postignuti su pri liječenju kompariranim antibioticima, jer je izlječenje zabilježeno u 90,9 %

(40/44), a eradikacija u 89,2 % bolesnika. Kliničko izlječenje i bakteriološka eradikacija postignuti su i u 20/23, odnosno 87,0 % bolesnika u kojih je *S. pneumoniae* bio rezistentan na penicilin i/ili eritromicin [1, 18].

Kliničko izlječenje telitromicinom postignuto je u 89,5 % (94/105) bolesnika s pneumonijom čiji je uzročnik *H. influenzae*, a bakteriološka eradikacija u 90,5 %, dok je s drugim antibioticima izlječenje zabilježeno u 92,6 % (25/27), a eradikacija u 100 % bolesnika [1, 18].

Slični rezultati kliničkog izlječenja telitromicinom i kompariranim antibioticima postignuti su i u liječenju atipičnih pneumonija. Pri liječenju telitromicinom izlječenje je zabilježeno u 94,1 % pneumoja čiji je uzročnik *C. pneumoniae*, u 96,8 % *M. pneumoniae* pneumonija, te u 100 % pneumonija koje uzrokuje *L. pneumophila*, dok je kompariranim antibioticima postignuto izlječenje u 94,4 %, 94,7 % i 2/3 legionarske bolesti [1, 18].

Niederman i suradnici 2004. godine objavljuju analizu randomiziranih istraživanja koja je obuhvatila 1023 bolesnika s pneumonijom liječena telitromicinom, odnosno klaritromicinom. Uz jednaku kliničku učinkovitost, bolesnici liječeni telitromicinom u znatno manjem broju su hospitalizirani zbog pneumonije (1,3 %) ili drugih razloga (3,9 %) od onih liječenih klaritromicinom (3,6 %, odnosno 6,6 %). To je rezultiralo i statistički značajno manjim brojem dana bolničkog liječenja, odnosno znatno manjim ukupnim troškovima ($p = 0,025$) pri liječenju pneumonija telitromicinom u usporedbi s klaritromicinom [29].

Zaključno, pri liječenju pneumonija iz opće populacije telitromicinom (800 mg peroralno, 7 do 10 dana), postignuti su isti ili bolji rezultati u usporedbi s drugim antibioticima. Telitromicin je također bio učinkovit u liječenju pneumonija u starijih bolesnika i u liječenju težih oblika bolesti, uključujući i pneumokoknu bakterijemiju. Telitromicinom je postignut vrlo dobar učinak i u liječenju pneumonija koje uzrokuju na penicilin i/ili makrolide

Tablica 4. Liječenje AE-KOPB telitromicinom i drugim antibioticima
Table 4. Treatment of AE-COPD with telithromycin and other antibiotics

Autori (Broj reference)	Broj bolesnika (PP populacija)		Kliničko izlječenje (%)	
	Telitromicin	Komparator	Telitromicin	Komparator
Zevros et. al. [30]	140	142	86,4	83,1
Aubier et. al. [31]	115	112	86,1	82,1
Fogarty et. al. [32]	225	231	85,8	89,2

PP = prema protokolu

rezistentni sojevi *S. pneumoniae*, te atipični uzročnici, uključujući i *L. pneumophila*.

Akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti (AE-KOPB)

Učinkovitost telitromicina (800 mg/dan, 5 dana) u liječenju AE-KOPB evaluirana je u tri randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, komparativna istraživanja s ukupno 1249 bolesnika. Postignuti klinički rezultati bili su jednaki ili nešto bolji u usporedbi s 10-dnevnim liječenjem cefuroksim aksetilom [30], amoksicilinom s klavulanskom kiselinom [31] i klaritromicinom [32]. Pregled ovih istraživanja prikazuje tablica 4.

Bakteriološka eradikacija uzročnika (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) bila je slična u bolesnika liječenih telitromicinom (86,3 %) i kompariranim antibioticima (82,7 %). Pri liječenju telitromicinom *S. pneumoniae* je eradikiran u 92,9 % bolesnika, a *M. catarrhalis* u 100 %, a u liječenih drugim antibioticima *S. pneumoniae* je eradikiran u 75,0 %, a *M. catarrhalis* u 87,5 % bolesnika. No, eradikacija *H. influenzae* bila je manja (60,0) u bolesnika liječenih telitromicinom nego u onih liječenih drugim antibioticima (88,2 %) [18, 31, 32].

Pri liječenju telitromicinom jednako dobri rezultati postignuti su i u bolesnika s rizičnim čimbenicima (teži oblik KOPB – FEV <60 %, stariji od 65 godina, pušači, druge kronične bolesti) [18].

Tablica 5. Klinička istraživanja liječenja akutnog sinusitisa telitromicinom
Table 5. Clinical trials in the treatment of acute sinusitis with telithromycin

Autori (Broj reference)	Broj bolesnika (PP populacija)	Kliničko izlječenje (%)	Bakteriološka eradikacija (%)
Roos et. al. [33]	256	91,0	91,4
Luterman et. al. [34]	424	74,1	85,7
Buchanan et. al. [35]	278	85,2	84,0

PP = prema protokolu

Akutni bakterijski sinusitis

Učinkovitost telitromicina ispitivana je u tri randomizirana, multicentrična istraživanja s ukupno 1469 bolesnika [1, 18, 33–35]. Dva istraživanja su bila dvostruko slijepa, komparativna s cefuroksim aksetilom [35], odnosno amoksicilinom s klavulanskom kiselinom [34]. U prvom istraživanju Roos i suradnici [33] uspoređivali su kliničku učinkovitost telitromicina i bakteriološku eradikaciju pri petodnevnoj i 10-dnevnoj primjeni (800 mg/dan). Dobili su slične rezultate o kliničkoj učinkovitosti i bakteriološkoj eradikaciji. Autori zaključuju da je petodnevno liječenje akutnog sinusitisa učinkovito kao i 10-dnevno, što je danas i standardno preporučeno trajanje liječenja [16].

Luterman i suradnici [34] uspoređuju petodnevno i 10-dnevno liječenje sinusitisa telitromicinom s 10-dnevnim liječenjem amoksicilinom s klavulanskom kiselinom. Rezultati pokazuju jednaku kliničku učinkovitost u svim skupinama, a bakteriološka je eradikacija u dvije telitromicinske skupine iznosila 87,0 %, dok je pri liječenju amoksicilinom s klavulanskom kiselinom bila znatno niža (75,0 %).

U trećem istraživanju uspoređuje se standardno petodnevno liječenje sinusitisa telitromicinom i 10-dnevno liječenje cefuroksim aksetiloma. Rezultati kliničkog izlječenja i bakteriološke eradikacije bili su jednaki u obje skupine bolesnika [35]. Tablica 5. prikazuje rezultate ovih kliničkih istraživanja.

Tablica 6. Klinička istraživanja liječenja streptokokne angine/faringitisa telitromicinom**Table 6.** Clinical trials in the treatment of streptococcal pharyngitis with telithromycin

Autori (Broj reference)	Kliničko izlječenje (PP populacija), Broj i (%)		Bakteriološka eradikacija (%)	
	Telitromicin	Komparator	Telitromicin	Komparator
Norrby et. al. [36]	97/115 (84,3)	106/119 (89,1)	85,2	89,1
Quinn et. al. [37]	137/150 (91,3)	119/135 (88,1)	91,3	88,9
Ukupno	234/265 (88,3)	225/254 (88,6)	88,7	89,0

PP = prema protokolu

Zaključno, kliničko izlječenje akutnog bakterijskog sinusitisa pri liječenju telitromicinom postignuto je u 82,9 % bolesnika, a kompariranim antibioticima u 77,4 %, dok je bakteriološka eradikacija zabilježena u 88,1 % bolesnika liječenih telitromicinom, a za druge antibiotike bila je 78,9 %, odnosno gotovo 10 % manja [18].

Streptokokna angina/faringitis

Učinkovitost telitromicina (800 mg/dan, 5 dana) u liječenju streptokokne angine, odnosno faringitisa, ispitivana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, internacionalna, komparativna klinička istraživanja [36, 37]. U istraživanja su bili uključeni adolescenti stariji od 12 godina i odrasli, u kojih je, uz kliničku sliku streptokokne bolesti, izoliran *S. pyogenes* (beta-hemolitički streptokok skupina A) iz ždrijela.

Norrby i suradnici uspoređivali su klinički učinak i bakteriološku eradikaciju streptokoka pri petodnevnom liječenju telitromicinom i 10-dnevnom liječenju fenoksimetilpenicilinom (penicilin V). Postignuti su slični rezultati kliničkog izlječenja (84,3 % za telitromicin, 89,1 % za penicilin V) i bakteriološke eradikacije (85,2 % za telitromicin i 89,1 % za penicilin V) [36].

U istraživanju Quinna i suradnika [37] komparirana je klinička učinkovitost telitromicina (5 dana) i klaritromicina (10 dana). Kliničko izlječenje zabilježeno je u 91,3 % bolesnika liječenih telitromicinom i u 88,1 % liječenih klaritromicinom. Postignuta je i slična bakteriološka eradikacija – pri liječenju telitromicinom u 91,3 % bolesnika, a pri liječenju klaritromicinom u 88,9 %. Pregled ovih istraživanja prikazuje tablica 6.

Zaključno, petodnevno liječenje streptokokne angine telitromicinom (800 mg/dan) pokazalo je jednaku kliničku učinkovitost i bakteriološku eradikaciju kao i standardno 10-dnevno liječenje penicilinom V, odnosno klaritromicinom [18, 38].

7. Posebne napomene

Kontraindikacije

Telitromicin je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću na telitromicin, bilo koji makrolidni antibiotik, ili na bilo koji pomoćni sastojak lijeka [16].

Kontraindicirana je istodobna primjena telitromicina i sljedećih lijekova: statini (simvastatin, lovastatin, atorvastatin), cisaprid, derivati alkaloida ergota (ergotamin i dihidroergotamin), pimozid, astemizol i terfenadin. Liječenje ovim lijekovima valja prekinuti za vrijeme uzimanja telitromicina [4, 15, 16].

Telitromicin se ne primjenjuje u bolesnika s produljenim QT intervalom, a samo u nuždi, i s vrlo velikim oprezom, u bolesnika koji se liječe antiaritmikima iz skupine 1A (kinidin, prokainamid) i 3 (dofetilid) [16]. Najnovije kliničko iskustvo zabranjuje primjenu telitromicina u bolesnika s miastenijom gravis [17].

Trudnoća i dojenje

Nema odgovarajućih istraživanja o sigurnosti primjene telitromicina u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, a mogući rizik za ljude nije poznat. Telitromicin se ne smije uzimati u trudnoći, osim ako nije nužno potreban [16].

Telitromicin se izlučuje u mlijeku životinja u koncentraciji koja je pet puta viša od one u plazmi. Odgovarajući podaci za ljude ne postoje, zato dojilje ne trebaju uzimati telitromicin [15,16].

Utjecaj na psihofizičke sposobnosti

Telitromicin može uzrokovati smetnje vida, koje mogu bitno smanjiti sposobnost koncentracije i brzinu reakcija. Zato treba informirati bolesnike o mogućim neželjenim učincima koji se mogu pojaviti već pri prvoj dozi lijeka [16]. Ukoliko se pojave smetnje vida bolesnik ne smije upravljati motornim vozilima i drugim strojevima.

Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Zbog mogućnosti produljenja QT intervala, kao i pri uporabi makrolida i nekih kinolona, potreban je poseban oprez pri liječenju telitromicinom bolesnika s koronarnom bolesti, ventrikularnim aritmijama, bradikardijom, nekorigiranom hipokalemijom i hipomagnezijom. Oprez je potreban i pri istodobnoj primjeni telitromicina i lijekova koji produljuju QT interval ili snažno inhibiraju enzimski sustav P450 [12,16].

Kao i kod gotovo svih antimikrobnih lijekova, pri liječenju telitromicinom može se razviti pseudomembranozni kolitis, koji može imati blagi klinički oblik, ali može biti i pogibeljnog toka. Pri sumnji na pseudomembranozni kolitis treba odmah prekinuti uzimanje telitromicina i započeti odgovarajuće liječenje [16].

U nekoliko bolesnika s miastenijom gravis koji su telitromicin primali zbog infekcije respiratornog sustava zabilježen je brzi nastup akutne respiratorne insuficijencije, potencijalno opasne po život [17].

Telitromicin se ne smije uzimati za vrijeme liječenja (i dva tjedna nakon toga) induktorima enzima P450 (rifampin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital). Istodobno uzimanje ovih lijekova može uzrokovati pad terapijske razine telitromicina te povećati rizik od neuspjeha liječenja [1, 16].

Klinička učinkovitost telitromicina dokazana je na ograničenom broju bolesnika s pneumonijom i rizičnim čimbenicima, poput pneumokokne bakterijemije ili starije životne dobi (>65 godina). Ograničeno je iskustvo i u liječenju infekcija koje uzrokuje *S. pneumoniae* rezistentan na penicilin i/ili eritromicin. No, do sada su klinička učinkovitost i stupanj eradikacije slični s rezultatima liječenja infekcija koje uzrokuje na penicilin osjetljivi *S. pneumoniae* [16].

L. pneumophila in vitro je vrlo dobro osjetljiva na telitromicin. Međutim, kliničko iskustvo u liječenju pneumonija uzrokovanih legionelom ograničeno je. *H. influenzae* je klasificiran kao djelomično osjetljiv prema makrolidima, pa to valja uzeti u obzir i pri liječenju telitromicinom [16].

Telitromicin sadrži laktozu, pa bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošljivosti galaktoze i malapsorpcijom glukoze, odnosno galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek [16].

8. Farmakoe ekonomska analiza

Sve brže rastuća rezistencija bakterijskih uzročnika respiratornih infekcija na do sada najčešće upotrebljavane antibiotike, što izravno i neizravno stalno povećava troškove liječenja, imperativno traži primjenu novih an-

tibiotika koji rješavaju taj problem. Takav je sada telitromicin (Ketek), antibiotik koji je posebno dizajniran samo za liječenje akutnih respiratornih infekcija [1, 18]. Zbog toga u farmakoekonomske analize liječenja respiratornih infekcija, osim pojedinačne cijene antibiotika, treba obuhvatiti i niz drugih čimbenika koji posredno utječu na konačnu cijenu liječenja tih infekcija, a to su rezistencija uzročnika, mehanizmi nastanka rezistencije, širina spektra djelovanja i farmakokinetika antibiotika, način primjene i broj dnevnih doza, suradljivost bolesnika, neželjeni događaji, neuspjeh liječenja, cijena liječenja nuspojava, smanjenje smrtnosti, cijena izostanka s posla i iz škole, te kvaliteta života bolesnika pri primjeni antibiotika.

Telitromicin zadovoljava sve navedene parametre, a u komparaciji s drugim antibioticima pokazuje iste ili bolje osobine. Sve to opravdava njegovu primjenu već sada, a posebno u vremenu pred nama koje donosi sve učestaliju rezistenciju bakterija na najčešće upotrebljavane antibiotike.

Osnovna farmakoe ekonomska analiza pokazuje da je telitromicin i svojom cijenom konkurentan antibiotik. Prema najnovijoj Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, izravni troškovi liječenja (cijena antibiotika) neznatno su viši za 10-dnevno liječenje pneumonije od ostalih antibiotika, a pri petodnevnom liječenju AE-KOPB i sinusitisa u dobrom su razmjeru s drugim antibioticima [39].

9. Zaključak

Telitromicin (Ketek) novi je antibiotik iz skupine ketolida, a izveden je od makrolidnih antibiotika s posebnim i jedinim indikacijskim područjem u liječenju akutnih respiratornih infekcija. Zbog sve učestalije i sve brže rastuće rezistencije *S. pneumoniae* na penicilin i makrolide, a *H. influenzae* i *M. catarrhalis* na beta-laktamske antibiotike, što izravno i neizravno stalno povećava troškove liječenja ovih vrlo čestih bolesti, imperativno se traže novi antibiotici koji rješavaju taj problem.

Telitromicin ima sve značajke dobrog antibiotika, osobito za empirijsko liječenje akutnih respiratornih infekcija. Spektar antimikrobne aktivnosti telitromicina obuhvaća sve važnije bakterijske uzročnike respiratornih infekcija (pneumonija, AE-KOPB, sinusitis, streptokokna angina), uključujući na penicilin rezistentne sojeve *S. pneumoniae*, te na amoksicilin otporne sojeve *H. influenzae* i *M. catarrhalis*, odnosno intracelularne uzročnike atipičnih pneumonija. Odlikuje se i povoljnom farmakokinetikom i sigurnošću primjene u jednoj dnevnoj peroralnoj dozi za sve indikacije. U brojnim randomiziranim, multicentričnim, komparativnim kliničkim istraživanjima telitromicin je pokazao jednake ili bolje rezultate učinkovitosti, bakteriološke eradikacije i podnošljivosti u usporedbi s kompariranim antibioticima.

Literatura

- [1] Zhanel GG, Walters M, Noreddin A, i sur. The ketolides: A critical review. *Drugs* 2002; 62:1771–804.
- [2] Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, clindamycin, and ketolides. U: Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, urednici, 6. izdanje. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone 2005; 396–417.
- [3] Barman Balfour JA, Figgitt DP. Telithromycin. *Drugs* 2001; 61:815–29.
- [4] Bryskier A. Ketolides-telithromycin, an example of a new class of antimicrobial agents. *Clin Microbiol. Infect* 2000; 6:661–9.
- [5] Hansen LH, Mauvais P, Douthwaite S. The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. *Mol Microbiol* 1999; 31:623–31.
- [6] Low DE, Brown S, Felmingham D. Clinical and microbiological efficacy of the ketolide telithromycin against isolates of key respiratory pathogens: a pooled analysis of phase III studies. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:27–36.
- [7] Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. *In vitro* activities of the ketolide HMR 3647 against recent Gram-positive clinical isolates and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2138–40.
- [8] Hoban DJ, Zhanel GG, Karlowsky JA. *In vitro* activity of the novel ketolide HMR 3647 and comparative oral antibiotics against Canadian respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35:37–44.
- [9] Hoban DJ, Waites K, Felmingham D. Antimicrobial susceptibility of community-acquired respiratory tract pathogens in North America in 1999–2000: Findings of the PROTEKT surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45:251–9.
- [10] Roblin PM, Hammerschlag MR. *In vitro* activity of a new ketolide antibiotic, HMR 3647, against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1515–6.
- [11] Davies TA, Dewasse BE, Jacobs MR, Appelbaum PC. *In vitro* development of resistance to telithromycin (HMR 3647), four macrolides, clindamycin, and pristinamycin in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:414–7.
- [12] Namour F, Wessels DH, Pascual MH, Reynolds D, Sultan E, Lenfart B. Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) administered in ascending single and multiple doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:170–5.
- [13] Perret C, Wessels DH. Oral bioavailability of the ketolide telithromycin (HMR 3647) is similar in both elderly and young subjects. *Clin Microbiol Infect* 2000; (Suppl.1):203–4.
- [14] Pascual AA, Ballesta S, Garcia I, i sur. Uptake and intracellular activity of ketolide HMR 3647 in human phagocytic and non-phagocytic cells. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:65–9.
- [15] Shain CS, Amsden GW. Telithromycin. The first of the ketolides. *Ann Pharmacother* 2002; 36:452–64.
- [16] Pharma A. Ketek (telithromycin) briefing document for the FDA anti-infective drug products advisory committee [executive summary]. Bridgewater, NJ: Aventis Pharma; 2001. Available at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3919B1_01_Aventis-KETEK.pdf.
- [17] Anonimno. Aventis urges extreme caution with Ketek in patients with myasthenia gravis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1.
- [18] Carbon C. A pooled analysis of telithromycin in the treatment of community-acquired respiratory tract infections in adults. *Infection* 2003; 31:308–17.
- [19] Low DE, Felmingham D, Brown SD, Rangaraju M, Nusret R. Activity of telithromycin against key pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections *J Infect* 2004; 49:115–25.
- [20] Farrell DJ, Felmingham D. Activities of telithromycin against 13,874 *Streptococcus pneumoniae* isolates collected between 1999 and 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1882–4.
- [21] Reinert RR, Rodloff AC, Halle E, i sur. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Germany and activity of the ketolide telithromycin: Results from the PROTEKT surveillance study (1999–2000). *Chemotherapy* 2003; 50:143–51.
- [22] Fogarty CM, Kohno S, Buchanan P, Aubier M, Baz M. Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:947–55.
- [23] Carbon C, Moola S, Velancsics I, Leroy B, Rangaraju M, Decosta P. Efficacy of telithromycin, a new once-daily ketolide antimicrobial, in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:691–703.
- [24] van Rensburg DJ, Matthews PA, Leroy B. Efficacy and safety of telithromycin in community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:397–400.
- [25] Fogarty C, Patel TC, Galbraith H, Zuberbuhler GA, Leroy B. Efficacy of the first ketolide antibacterial, telithromycin, in the treatment of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* (Abstract no.857). U: Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001, Chicago, USA. American Society for Microbiology. Washington DC 2001, p. 449.
- [26] Hagberg L, Torres A, van Rensburg D, Leroy B, Rangaraju M, Ruuth E. Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002; 30:378–86.
- [27] Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, Patel M, Lavin B. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:515–23.
- [28] Pullman J, Champlin J, Vrooman PS. Efficacy and tolerability of once daily oral therapy with telithromycin compared with trovafloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Int J Clin Pract* 2003; 57:377–84.
- [29] Niederman MS, Chang JR, Stewart J, i sur. Hospitalization rates among patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin vs clarithromycin: results from two randomized, double-blind, clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:969–80.
- [30] Zevros MJ, Heyder AM, Leroy B. Oral telithromycin 800 mg once daily for 5 days versus cefuroxime axetil 500 mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Int Med Res* 2003; 31:157–69.
- [31] Aubier M, Aldons PM, Leak A, i sur. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2002; 96:862–87.
- [32] Fogarty C, de Wet R, Nusret R. Five-day telithromycin is as effective as 10 day clarithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Abstracts of the 13th Meeting of the European Respiratory Society. Vienna; 2003. Abstract 3589.

- [33] Roos K, Brunswig-Pitschner C, Kostrica R, i sur. Efficacy and tolerability of once-daily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Chemotherapy* 2002; 48:100–8.
- [34] Luterman A, Teiller G, Lasko B, Leroy B. Efficacy and tolerability of telithromycin for 5 or 10 days vs amoxicillin/clavulanic acid for 10 days in acute maxillary sinusitis. *Ear, Nose Throat* 2003; 82:592–7.
- [35] Buchanan P, Stephens T, Leroy B. A comparison of the efficacy of telithromycin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. *Am J Rinol* 2003; 17:369–77.
- [36] Norrby SR, Rabie W, Bacart P, i sur. Efficacy of short-course therapy with the ketolide telithromycin compared with 10 days' penicillin V in the treatment of pharyngitis/tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:883–90.
- [37] Quinn J, Ruoff GE, Ziter PS. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2003;25:422–43.
- [38] Norrby SR, Quinn J, Rangaraju M, Leroy B. Evaluation of 5-day therapy with telithromycin, a novel ketolide antibacterial, for the treatment of tonsillopharyngitis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:615–23.
- [39] Anonimno. Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Zagreb: Narodne novine, broj 5, 11. siječnja 2005.