

SUMAMED®

20 godina ponosa i povjerenja

AZITHROMYCIN

20 Years of Pride and Trust

## Infekcije respiratornog sustava u djece – novosti u primjeni azitromicina

### *Respiratory Infections in Children – News in Azithromycin Administration*

**Goran Tešović**

Zavod za infektivne bolesti djece

Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Narastajuća rezistencija na makrolide među najčešćim respiratornim patogenima, osobito u zemljama s dugotrajnom primjenom makrolida, izaziva bojazan od kliničkog neuspjeha u slučaju njihove primjene u empirijskom liječenju nekih čestih kliničkih sindroma akutnih respiratornih infekcija u djece kao što su akutna upala srednjega uha, streptokokni tonzilofaringitis ili upala pluća u dojenčadi i male djece. Ipak, narastajuća množina dokaza o važnoj ulozi atipičnih bakterija (*Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*) u etiologiji akutnoga tonzilofaringitisa, pneumonije, osobito u starije djece i adolescenata, astme, kao i kontinuirana prisutnost hripavca u populaciji, ističu jasne indikacije za primjenu makrolida/azalida u pedijatrijskoj medicini. Liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa u Hrvatskoj, u kojoj rezistencija *Streptococcus pyogenes* na makrolide iznosi oko 10%, također ostaje kao indikacija za primjenu makrolida/azalida, osobito u slučajevima kada je liječenje moguće otpočeti nakon prijma bakteriološkog nalaza obriska ždrijela. Osim etabliranog liječenja infekcija u djece peroralnim pripravcima azitromicina, recentne farmakološke studije podupiru i parenteralnu primjenu azitromicina u djece, osobito važnu za djecu koja povraćaju lijek ili boluju od težih oblika bolesti.

**Ključne riječi:** atipične bakterije, tonzilofaringitis, hripavac, makrolidi, azitromicin

**Summary** The increasing macrolide resistance of the most common respiratory pathogens, especially in countries with an established use of macrolides, raises concern about their clinical failure in the empirical treatment of some frequent clinical syndromes of acute respiratory infections in children, such as otitis media, streptococcal tonsillopharyngitis or pneumonia in nursing infants and small children. However, an increasing number of evidence about the important role of atypical bacteria (*Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*) in the etiology of acute tonsillopharyngitis, pneumonia (especially in older children and adolescents) and asthma, as well as a continuous presence of whooping cough in population, are clear indications for use of macrolides/azalides in pediatric medicine. The treatment of streptococcal tonsillopharyngitis in Croatia, where macrolide resistance of *Streptococcus pyogenes* reaches about 10%, also remains an indication for the administration of macrolides/azalides, especially where treatment can be initiated following the throat swab results. In addition to the established treatment of pediatric infections with oral azithromycin preparations, recent pharmacological studies also support the parenteral administration of azithromycin, which is especially important in cases where oral administration induces vomiting or in children suffering from severe forms of diseases.

**Key words:** atypic bacteria, tonsillopharyngitis, whooping cough, macrolides, azithromycin

Akutne respiratorne infekcije (ARI), osobito infekcije gornjega dijela dišnog sustava, vrlo su česte u prvim godinama života (1). Iako virusi uzrokuju značajnu većinu svih infekcija dišnoga sustava u djece, upravo su ARI važan razlog propisivanja antibiotika, kako u hospitaliziranih bolesnika tako i u djece koja se liječe u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite. Prekomjerna uporaba antibiotika u ovoj je indikaciji prisutna i u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju (2, 3). Uz prekomjernu potrošnju, dodatni je problem

u propisivanju antibiotika u liječenju ARI u djece i narastajuća rezistencija nekih od najčešćih bakterijskih patogena kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolitički streptokok grupe A, BHS-A) i *Haemophilus influenzae* na antibiotike koji se najčešće primjenjuju u svakodnevnom liječenju, osobito peroralne pripreme beta-laktamskih antibiotika i makrolida (4, 5). Pojava rezistentnih sojeva pneumokoka i beta-hemolitičkog streptokoka i u našoj populaciji nalaže promišljanje i uporabu te

stova antimikrobne osjetljivosti pri donošenju odluke o primjeni makrolida u liječenju nekih čestih oblika ARI u djece, kao što su akutna upala srednjega uha (akutni otitis medija, AOM) i streptokokni tonzilofaringitis (STF) (6, 7). Tako je, i dalje često primjenjivanom azalidu u Hrvatskoj, azitromicinu, u liječenju ARI u djece donekle suženo indikacijsko područje. S druge strane, promjene što ih u epidemiologiji bakterijskih ARI u djece donose novosti u aktivnoj imunizaciji, osobito univerzalno cijepljenje protiv bolesti koju uzrokuje *H. influenzae* tip B te cijepljenje protiv pneumokoka, kao i recentne spoznaje da značajan broj ARI u djece uzrokuju tzv. atipični uzročnici: *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) i *Chlamydia pneumoniae* (Cp) i konačno, trajna prisutnost hripavca u populaciji, ostavljaju dovoljno mjesta za uporabu makrolida, pa i azitromicina u liječenju ovih infekcija/bolesti (8, 9).

## *Akutni tonzilofaringitis uzrokovan atipičnim bakterijama*

Akutni tonzilofaringitis (ATF) jedna je od najčešćih dijagnoza koja se postavlja u pedijatrijskim ordinacijama (10). Virusi (adenovirusi i RSV, rjeđe drugi respiratorni virusi) i BHS-A najčešći su uzročnici ATF (10, 11). Tradicionalno se STF smatra najvažnijim od svih ATF, ponajprije zbog mogućnosti nastanka ranih i kasnih komplikacija (10). Također se dokaz BHS-A kao etiološkog uzročnika ATF smatra indikacijom za primjenu antimikrobnog sredstva, dok se ostali ATF u pravilu liječe primjenom tek simptomatske terapije (10, 11). Posljednjih se godina, međutim, dokazalo da je značajan broj nestreptokoknih ATF istodobno i nevirusne etiologije, tj. da su atipične bakterije, ponajprije Mp, rjeđe Cp, uzročnici i ATF (8, 11, 12). Nove su spoznaje postale dostupne u prvom redu zahvaljujući razvoju novih dijagnostičkih metoda, kako seroloških (ELISA, mikroimunofluorescencija) tako i molekularnih (lančana reakcija polimerazom, engl. polymerase chain reaction, PCR) (11). U početku nije bilo sasvim jasno jesu li atipične bakterije tek kopatogeni ili su pak primarni uzročnici ATF, a jednako tako nije bilo jasno je li u slučaju dokaza atipične bakterije u bolesnika s ATF-om, antimikrobno liječenje indicirano ili nije (8, 11, 12). Dvogodišnje istraživanje Esposita i suradnika provedeno na 127 bolesnika s ATF u dobi od 6 mjeseci do 14 godina, pri čemu je kontrolnu skupinu činilo 130-ero djece približne dobi, pokazalo je da je Mp drugi najčešći pojedinačni uzročnik ATF u djece (nakon virusa) i uzrokuje 14,2% svih tonzilofaringitisa (11). Pokazalo se također da Mp može biti i kopatogen u nastanku ATF, kako bakterijskih (BHS-A, Cp) tako i virusnih (adenovirus, virus influence B) (11). Spomenuta je studija razjasnila i ulogu Cp u etiologiji ATF. Pokazalo se da je Cp ponajprije važan kao kopatogen. Dok je svega 3,1% ATF bilo uzrokovano isključivo s Cp, Cp je dokazana kao kopatogen u 10,3% bolesnika s ATF, u kojih su uz Cp dokazani bilo virusni (RSV, adenovirus) bilo bakterijski kopatogeni (Mp) (11). Spomenuta studija razriješila je i glavnu terapijsku nedoumicu, a to je treba li ATF koji uzrokuju atipične bakterije biti liječen antimikrobnom terapijom ili ne. Dok ATF kod kojega je Cp dokazana kao uzročnik ili ko-

patogen, u pravilu, prolazi spontano, bez antimikrobnoga liječenja, ATF kod kojega je dokazana Mp ima, u slučaju izostanka antimikrobnoga liječenja, nepovoljan klinički tijek, karakteriziran prolongiranom vrućicom i sklonošću recidiviranju simptoma, najčešće unutar kratkoga razdoblja (11, 12). Recentna su istraživanja pokazala da upravo djeca s rekurentnim ARI u prvim godinama života imaju učestalije ARI i kasnije u životu, osobito za vrijeme školske dobi i adolescencije te da su u njih češći kirurški zahvati poput tonziloadenektomije (3). Pokazalo se, također, da u djece s recidivnim ATF uzrokovanim Mp, kao i kod onih kod kojih je kao kopatogen dokazana Cp postoji sklonošću kasnijem razvoju infekcija donjih dišnih putova uzrokovanih spomenutim uzročnicima, što ističe potrebu da se kod svakoga djeteta kod kojega postoji sumnja da je ATF uzrokovan atipičnim bakterijama provede antimikrobno liječenje (13). Kako su makrolidi i azalidi antibiotici izbora za liječenje infekcija uzrokovanih atipičnim bakterijama u dječjoj dobi, to se izbor azitromicina za liječenje ovih infekcija u našoj populaciji nameće kao razumna, ili čak optimalna opcija (14, 15). Azitromicin u našim prilikama ostaje razuman izbor i u liječenju STF. Podaci o rezistenciji BHS-A na makrolide/azalide pokazuju da je od 11.941 izoliranog soja u 2007. godini, njih 11% rezistentno (7). U svjetlu činjenice da infekciju ždrijela uzrokovanu s BHS-A, osim u rijetkim slučajevima, ne moramo početi liječiti prije prispjeća nalaza bakteriološke obrade obriska grla, azitromicin je u većine bolesnika s grloboljom prihvatljiva i razumna terapijska opcija (7, 15).

## *Atipične bakterije – uzročnici infekcija donjih dišnih putova u djece*

Uz ARI lokalizirane na gornje dijelove respiratornog sustava, atipične bakterije često uzrokuju i infekciju donjeg dijela dišnog sustava u djece (8, 16). Broj spoznaja o ulozi atipičnih bakterija u etiologiji infekcija donjeg dijela dišnog sustava u djece značajno je porastao posljednjih 20-ak godina, zahvaljujući ponajprije novim dijagnostičkim metodama koje omogućuju detekciju ovih patogena (11, 16). Sustavno istraživanje uloge atipičnih bakterija u etiologiji ARI u djece rezultiralo je i korekcijama nekih ranijih stavova, ponajprije tvrdnje da su infekcije ovim bakterijama moguće samo u starije djece i adolescenata (17). Infekcije ovim uzročnicima, mogu se, suprotno ranijim stavovima, očekivati i u djece mlađe od 5 godina, pa i u dojenčadi, a javljaju se kako kod primarno zdrave djece tako i u imunokompromitiranih (16, 17). Atipične bakterije etiološki su čimbenici u nekoliko različitih kliničkih sindroma kao što su **akutni bronhitis, recidivna sipnja, astma i upala pluća** iz opće populacije (engl. community-acquired pneumonia, CAP) (16, 17). Mehanizmi kojima Mp i Cp izazivaju upalu donjih dišnih putova nisu sasvim razjašnjeni (16). Najvjerojatnije je da ovi patogeni okidaju imunopatološke procese u kojima su oštećenje respiratornoga epitela i disfunkcija treptaljka posljedica lučenja specifičnoga IgE-a ili pak pojačane

sekrecije upalnih citokina poput čimbenika tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), interferona  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i interleukina 6 (IL-6) (16, 18). Osim na životinjskim modelima, uloga inflamatornih citokina u patogenezi CAP uzrokovane s Mp dokazana je i u djece. Razine interleukina 2 (IL-2) i interleukina 4 (IL-4) te omjer IL-4 : IFN- $\gamma$  u bronhoalveolarnom lavatu (BAL) bili su u djece s dokazanom Mp-infekcijom značajno viši nego u djece u koje infekcija Mp nije dokazana, što sugerira dominaciju Th-2-citokinskog odgovora koji predstavlja povoljnu okolinu za produkciju imunoglobulina IgE-razreda (19).

## Upala pluća

Iako mogu uzrokovati CAP i u djece dojenačke dobi, Mp i Cp ipak češće uzrokuju upalu pluća u nešto starije djece i adolescenata (20). Atipične bakterije u djece uzrokuju 1/4 svih CAP, a u nekim objavljenim studijama gotovo 50% djece u dobi od 2 do 14 godina ima CAP kojoj su uzrok Mp ili Cp, pri čemu su spomenuti uzročnici najčešći uzrok CAP u starijih od 10 godina (16, 20, 21). Koinfekcije su u djece s CAP česte, tako da se u oko 30% djece s upalom pluća uz Mp kao mogući uzročnik pneumonije nalazi *Streptococcus pneumoniae*, dok se u 15% djece s CAP dokazuje istodobna prisutnost Mp i Cp (18). Česte su i koinfekcije s uobičajenim virusnim uzročnicima respiratornih infekcija (22).

CAP uzrokovana s Mp i Cp uobičajeno se doživljava kao relativno blaga bolest povoljne prognoze kod koje je klinički tijek blaži, a komplikacije rjeđe i manje opasne nego u CAP uzrokovanih pravim bakterijama (16). Ipak, postoje izvještaji i o teškim kliničkim slikama CAP uzrokovanih atipičnim bakterijama s nastankom različitih plućnih komplikacija kao što su pleuralni izljev, pneumatocele, nekrotizirajući pneumonitis, pneumotoraks, bronhiektazije, kronična intersticijska plućna fibroza (16, 17, 23). Teže kliničke slike u pravilu su posljedica infekcije s Mp, dok su CAP uzrokovane s Cp u djece najčešće nekomplikirane tijekom. Čak i u imunokompromitiranih bolesnika dječje dobi, kao što su bolesnici oboljeli od HIV-bolesti, CAP uzrokovana s Cp je uobičajene simptomatologije, bez sklonosti nastanku komplikacija (24). Izuzetak su tek bolesnici s prethodnim kardiorespiratornim morbiditetom (24).

Vrućica, glavobolja, dispneja, tahipneja, kašalj, a ponekad i bol u trbuhu, klinički su simptomi CAP u djece (20). Na osnovi prisutnosti pojedinoga kliničkog simptoma nemoguće je procijeniti etiologiju CAP (20). Pretrage krvi, kao i radiološki nalaz, također su od ograničene vrijednosti u razvrstavanju CAP u djece (20, 25). Pojedinačne vrijednosti leukocita (Lkc), apsolutnog broja neutrofila, sedimentacije eritrocita (SE), koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i prokalcitonina (PCT) nisu dovoljno specifične za jednostavno razvrstavanje CAP prema etiologiji (20, 26). Pokušaj kombiniranja vrijednosti pojedinih pretraga (CRP > 100 mg/L, Lkc >  $15 \times 10^9$ /L, PCT > 1,0 ng/mL, SE > 65 mm/sat) nije donio zadovoljavajuće rješenje. Iako je vjerojatnost bakterijske etiologije veća u bolesnika kod kojih su vrijednosti spomenutih upalnih parametara povišene, normalne vrijednosti ne isključuju bakterijsku CAP (25). Radiološki nalaz kod

djece s CAP također je, što se tiče etiologije, nespecifičan. Iako se alveolarni infiltrati češće vide u bolesnika s CAP uzrokovanom pravim bakterijama, oni mogu biti prisutni i u CAP uzrokovanima atipičnim bakterijama, pa i virusima. Istodobno intersticijski infiltrati mogu biti prisutni u bolesnika u kojih je CAP posljedica bakterijske, ali isto tako i virusne infekcije (20).

## Ostale infekcije donjih dišnih putova uzrokovane atipičnim bakterijama

Osim CAP, infekcija atipičnim bakterijama povezuje se i s nastankom, pogoršanjem i egzacerbacijom astme, kako u odraslih tako i u djece (16, 24). Iako se u početku kao važnija naglašavala uloga Mp, danas se čini da je doprinosni učinak infekcije Cp u egzacerbaciji astme barem jednako važan (16, 24). U bolesnika dječje dobi s egzacerbacijom astme, Esposito i sur. dokazali su akutnu infekciju s Mp, odnosno Cp u 22,5%, odnosno 15,5% bolesnika, u odnosu na samo 7,5%, odnosno 2,5% novoinficiranih zdravih kontrola (27). U istom istraživanju pokazano je da bolesnici inficirani s Mp i Cp značajno češće imaju sindrom rekurentne sipnje u odnosu na neinficirane. Infekcija atipičnim bakterijama bila je češće dokazana i u mlađe djece, u koje se ponavljane epizode sipnje tradicionalno češće povezuju s akutnim virusnim infekcijama (27, 28). U prospektivnoj studiji provedenoj među školskom djecom u dobi od 9 do 11 godina s dijagnozom astme, dokazano je da je kronična infekcija s Cp češća među ovom djecom, kao i da imunosni odgovor na antigen Cp (razina specifičnih sekretornih IgA-protutijela) u bolesnika pozitivno korelira s frekvencijom egzacerbacija astme (29).

Atipične bakterije mogu biti i uzročnik dugotrajnog kašlja sličnog hripavcu (24). U četirigodišnjoj, prospektivnoj švedskoj studiji dokazano je da je Mp uzročnik protrahiranoga kašlja u 26% bolesnika, a Cp u 17% djece s ovim sindromom (30). Pri tome klinički kriterij trajanja kašlja za postavljanje dijagnoze hripavca prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) zadovoljava 26% bolesnika s Mp i 38% bolesnika s Cp-infekcijom (30). U japanskoj epidemiji bolesti slične pertusisu koja je izbila među adolescentima, akutna infekcija s Cp dokazana je u 40 od 136 bolesnika s protrahiranim kašljem. Među bolesnicima koji su uz protrahirani kašalj imali samo simptome infekcije gornjih dišnih putova, kašalj je u prosjeku trajao 17 dana, dok je u onih sa pneumonijom ili bronhitisom kašalj trajao u prosjeku 30 dana (31).

## Hripavac

Hripavac (pertussis) endemijska je i epidemijska bolest prouzročena *Bordetellom pertussis*. Bolest je bila i ostala važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u male djece u čitavom svijetu. Iako je aktivna imunizacija značajno smanjila pobol i smrtnost od hripavca, Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da od hripavca oboli oko 50 milijuna djece na godinu, a bolesti podlegne oko 355.000 djece na go-

dinu (32). I u zemljama s dugogodišnjom tradicijom aktivne imunizacije, unatoč visokom cijepnom obuhvatu, hripavac je i dalje prisutan, i to sve češće kao atipična bolest odraslih te teška bolest vrlo male dojenčadi, nerijetko praćena komplikacijama pa i smrtnim ishodom (33, 34). Hripavac najčešće uzrokuje *Bordetella pertussis* (Bp), dok *Bordetella parapertussis* (Bpp) uzrokuje blažu bolest sličnu hripavcu (35). Bp posjeduje niz virulencijskih čimbenika (pertusisni toksin – PT, filamentozni hemaglutinin – FHA, pertaktin – PRN, fimbrije – FIM, trahealni citotoksin – TCT, adenilat ciklazu – ACT) koji su odgovorni za razvoj tipične kliničke slike bolesti. Unatoč dugogodišnjim istraživanjima, nije definiran odlučujući čimbenik virulencije, iako je, barem u najtežih kliničkih slika bolesti, učinak PT presudan (35, 36). Virulencijski čimbenici Bp mogu se, prema funkcionalnom kriteriju, svrstati u dvije skupine: (1) **adhezijske molekule**, koje su važne za etabliiranje infekcije: FHA, PRN, FIM i PT te (2) **toksine** u koje se ubrajaju PT, TCT i ACT (37). Posljedica lokalnog razmnažanja Bp je oštećenje respiratornog epitela, cilioštaza i okupljanje celularnih medijatora upale. Slijedi razvoj sustavnih simptoma bolesti, katkad razvoj komplikacija i konačno, osobito u najmlađih bolesnika, smrtni ishod. Pri tome infekcija ostaje ograničena na respiratorni epitel i alveolarne makrofage, dok su sustavne manifestacije bolesti posljedica djelovanja bakterijskih toksina (35).

Hripavac je endemska bolest s periodičnim epidemijskim ciklusima koji se javljaju svake 2 do 5 godina (38). Iako je aktivna imunizacija značajno reducirala broj oboljelih te uspostavila znatne promjene u epidemiologiji hripavca, osobito u dobnoj raspodjeli bolesnika, nije uspjela izmijeniti uobičajeni obrazac pojave epidemijskih ciklusa, što sugerira činjenicu da cijepljenje nije uspostavilo kontrolu nad cirkulacijom uzročnika u populaciji (39). Čovjek je jedini poznati domaćin Bp. Infekcija se prenosi kapljičnim putem, a vjerojatnost prijenosa infekcije među bliskim kontaktima iznosi 25% do 50% u školskim kolektivima pa do 70-100% među kontaktima unutar obitelji. Infekcija se na osjetljivu osobu prenosi s akutno bolesne osobe (38, 40). Za razliku od većine ARI u dječjoj dobi, hripavac se češće javlja u djevojičica nego u dječaka; najčešće u ljetnim mjesecima (38). U prevakcinalnoj eri hripavac je bio bolest male i predškolske djece, a gotovo svi oboljeli bili su stariji od godinu dana. Uvođenjem obvezne aktivne imunizacije postao je primjetan pomak pobola od hripavca u mlađe dobne skupine, osobito one mlađe od tri mjeseca, u kojih je bolest najteža (34, 38). Recidivirajuće apneje, a u nekih bolesnika i hipoksijski tip respiracijske nedostatnosti u ovih bolesnika značajno povećavaju potrebu za intenzivnim liječenjem koje uključuje umjetnu ventilaciju (34). Posljednjih godina, međutim, hripavac je sve učestaliji i u odraslih, a osobito je važan kao izvor infekcije za najmlađu, neimuniziranu populaciju (41, 42). Simptomi su u odraslih bolesnika u pravilu blaži nego u djece, iako su opisani i bolesnici s protrahiranim tijekom paroksizmalnoga stadija pa i s komplikacijama kao što je encefalopatija (41, 43). Većini oboljelih postavi se pogrešna dijagnoza, iako čak 90% oboljelih kašlje u napadajima (44).

Klinička dijagnoza hripavca može se najlakše postaviti tijekom paroksizmalnoga stadija bolesti ako je on u bolesnika

razvijen (35). Još je veći problem zadovoljiti striktno kriterije za dijagnozu hripavca postavljene od SZO koji podrazumijevaju paroksizmalni kašalj u trajanju od najmanje 14 dana i laboratorijsku potvrdu infekcije s Bp (45). Pri postavljanju dijagnoze hripavca laboratorijski su testovi od ograničene vrijednosti. Od najveće su pomoći određivanje ukupnoga broja leukocita i diferencijalna bijela krvna slika, a kao karakteristični se nalazi navode leukocitoza koja se obično kreće od  $20 \times 10^9/L$  do  $50 \times 10^9/L$  s apsolutnom limfocitozom (46). Radiografska snimka toraksa u hripavca nema specifičan nalaz. Na radiografskoj snimci pluća u bolesnika s hripavcem najčešće se nalazi infiltrat (oko 20% bolesnika), hilarna limfadenopatija (oko 10% bolesnika) i atelektaza (oko 5% bolesnika), ali su mogući i drugi nalazi kao hiperinflacija, vatasto srce i pneumotoraks. Infiltrat je u bolesnika s hripavcem najčešće peribronhalan, rjeđe pak segmentalan ili lobaran. Opisuju se i multifokalni infiltrati. Zanimljivost koja ostaje bez pobližeg objašnjenja jest da se plućni infiltrat najčešće nalazi u desnom pluću, i to u donjem ili srednjem režnju (46, 47). Zlatni standard etiološke dijagnoze hripavca ostaje dokaz uzročnika kultivacijom. Najpovoljnijim uzorcima smatraju se obrisak nazofarinksa i nazofaringalni aspirat, a ako se istodobno uzmu oba uzorka, vjerojatnost dokaza uzročnika raste za 10% (48). Za uzgoj Bp danas se rabi veći broj hranilišta (Bordet-Gengou, modificirani Stainer-Scholteov agar i Regan-Loweovo hranilište), a u Hrvatskoj se u posljednja dva desetljeća gotovo isključivo rabi hranilište po Reganu i Loweu originalno patentirano 1977. godine (45, 46, 48). Uz kultivaciju, za postavljanje etiološke dijagnoze rabe se i serološke metode, u novije vrijeme najčešće ELISA te molekularne metode (PCR) (45).

## *Makrolidi u liječenju infekcija uzrokovanih atipičnim bakterijama i hripavca*

Izješća o narastajućoj rezistenciji na makrolide među najčešćim respiratornim patogenima, osobito u zemljama s dugotrajnom i kontinuiranom primjenom makrolida, izazvala su bojazan od kliničkog neuspjeha u slučaju njihove primjene u ranije nedvojbenim kliničkim indikacijama (ATF, AOM) (4-7). Situacija u Hrvatskoj prilično je nepovoljna glede rezistencije pneumokoka na makrolide, što nalaže oprez pri donošenju odluke o njihovoj uporabi u liječenju AOM, kao i kod eventualnog pokušaja liječenja CAP u djeteta mlađeg od 4 godine monoterapijom makrolidom (6, 7, 20, 49). ATF, međutim, bez obzira na etiologiju, ostaje u nas još uvijek potencijalna indikacija za primjenu makrolida (15). Sretna okolnost da STF, osim u najtežim kliničkim oblicima, ne iziskuje otpočinjanje antimikrobne terapije prije prispjeća nalaza antimikrobne osjetljivosti, dodatno smanjuje mogućnost terapijskoga neuspjeha u slučaju primjene makrolida (15). U situacijama kada je nalaz bakteriološke pretrage obriska ždrijela negativan, a klinička je impresija da se ne radi o virusnome ATF, odluka o primjeni makrolida u liječenju dodatno je opravdana, s obzirom na nemalu vjerojatnost da je uzročnik ATF atipična bakte-



rija (11-14). Epidemiološki podatak o rekurentnim respiratornim infekcijama, pa i rekurentnim ATF, dodatno povećava vjerojatnost da je uzročnik upravo atipična bakterija, što može olakšati donošenje odluke o primjeni makrolida u liječenju (14). Upotreba makrolida u liječenju ARI gornjega dijela dišnog sustava, ako su one uzrokovane atipičnim bakterijama, osim što utječe na regresiju kliničkih simptoma, osobito u slučaju infekcije s Mp, preventivno djeluje i na razvoj rekurentnih ARI (17). Rekurentne ARI dokazano su češće u bolesnika u kojih infekcija s Mp nije prepoznata i adekvatno liječena, a ponavljane se infekcije ne moraju klinički prezentirati kao tonzilofaringitis, već može doći i do zahvaćanja donjega dijela respiratornog sustava, odnosno razvoja CAP i pojave sipnje (14, 17). Rano liječenje infekcije uzrokovane s Mp dokazano smanjuje i vjerojatnost prijenosa infekcije na okolinu bolesnika (50). Trajanje liječenja i doza primijenjenog makrolida za liječenje ATF uobičajeni su, iako postoje izvještaji o uspješnoj primjeni azitromicina u dozi od 10 mg/kg/dan tri konsektivna dana, tri tjedna zaredom u bolesnika s rekurentnim ARI (14). Ovakva primjena azitromicina značajno smanjuje broj epizoda ARI kako mjesec dana nakon završetka liječenja tako i 6 mjeseci nakon kraja liječenja (14).

U liječenju pedijatrijskih bolesnika s CAP makrolidi imaju dva definirana indikacijska područja: (1) **monoterapija** CAP u djece starije od 5 godina i (2) **terapijska kombinacija** za liječenje CAP u djece mlađe od 5 godina ako postoji sumnja na miješanu infekciju, odnosno teži/kompliciran klinički tijek bolesti (49). U bolesnika kod kojih zbog težine općeg stanja postoji problem s peroralnim uzimanjem lijeka, prema recentnim podacima, azitromicin se i u djece može

sigurno primjenjivati parenteralnim putem (51). S obzirom na značajno veću mogućnost pneumokokne etiologije CAP u dojenčadi starije od tri mjeseca i male djece, u situaciji u kojoj je rezistencija pneumokoka na makrolide poznata činjenica, makrolidi se koriste u terapijskoj kombinaciji (6, 15, 49). Osim za liječenje CAP, makrolidi su apsolutno indicirani i u liječenju egzacerbacije, odnosno u određenim slučajevima novonastale astme u djece (16). Optimalna doza i trajanje terapije u ovoj indikaciji nisu definirani, iako postoje podaci o prednosti dugotrajnog liječenja – 10 dana pa i dulje od dva tjedna (16).

Antimikrobno liječenje hripavca jedna je od tradicionalnih i nepromijenjenih indikacija za primjenu makrolida (9, 45). Iako se i u recentnim priručnicima kao terapija najčešće navodi eritromicin, pri čemu se prednost daje eritromicin estolatu zbog postizanja viših koncentracija aktivnoga lijeka u respiratornom sekretu, noviji su makrolidi također prihvaćeni kao učinkoviti antibiotici za liječenje pertusisa (9, 45, 52). Azitromicin je osobito učinkovit i jednostavan za primjenu, a učinkovitost na eradikaciju uzročnika pokazana je u kliničkoj studiji koja je provedena u Hrvatskoj (53). Uobičajeno doziranje azitromicina u ovoj indikaciji je 10-12 mg/kg/dan tijekom 5 dana. Nepostojanje rezistencije Bp na makrolide omogućava otpočinjanje liječenja hripavca bez prethodnog podatka o antimikrobnoj osjetljivosti uzročnika (9). Kemoprofilaksa hripavca može se također provesti azitromicinom u jednakoj dozi i jednako dugo kao i terapija, a preporučuje se osobito djeci s povećanim rizikom od razvoja teške bolesti (novorođenčad, nepotpuno cijepljena ili necijepljena dojenčad), koja su bila u kontaktu sa zaraženom osobom (45).

## Literatura

1. MONTO AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112(Suppl 6A):4S-12S.
2. DAS B, SARKAR C, MAJUMDER AG. Medication use for pediatric upper respiratory tract infections. *Fundamental Clin Pharmacol* 2006;20(4):385-90.
3. ROVERS MM, BALEMANS WAF, SANDERS EAM i sur. Persistence of upper respiratory tract infections in a cohort followed from childhood to adulthood. *Fam Pract* 2006;23:286-90.
4. JACOBS MR, FELMINGHAM D, APPELBAUM PC, GRUNBERG RN, the Alexandre Project Group. The Alexandre Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:229-46.
5. ARGUEDAS A, EMPARANZA P, SCHWARTZ RH i sur. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:153-61.
6. GUŽVINEC M, TEŠOVIĆ G, TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A, ŽIDOVEC LEPEJ S, TROŠELJ VUKIĆ B, BEGOVAC J. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Croatian children. *Med Sci Monit* 2008;14(12):PH59-64.
7. TAMBIĆ-ANDRAŠEVIĆ A, TAMBIĆ T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2008.
8. PRINCIPI N, ESPOSITO S, BLASI F i sur. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1281-9.
9. WIRSING VON KÖNIG CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S66-S68.
10. BISNO AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;344:205-11.
11. ESPOSITO S, BLASI F, BOSIS S i sur. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004;53:645-51.
12. ESPOSITO S, CAVAGNA R, BOSIS S, DROGHETTI R, FAELLI N, PRINCIPI N. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:607-10.
13. ESPOSITO S, BOSIS S, BEGLIATTI E i sur. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis* 2006;43:206-9.
14. ESPOSITO S, BOSIS S, FAELLI N i sur. Role of azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:438-44.
15. TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A, BAUDOIN T, BEJUK D i sur. ISKRA smjernice za globalju: dijagnostički i terapijski pristup - hrvatske nacionalne smjernice 2007. URL: [http://iskra.bfm.hr/ISKRA/Pilot\\_Griboolja.html](http://iskra.bfm.hr/ISKRA/Pilot_Griboolja.html).
16. PRINCIPI N, ESPOSITO S. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in pediatric patients. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:295-300.
17. PRINCIPI N, ESPOSITO S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:334-44.
18. HARDY RD, JAFRI HS, OLSEN K i sur. Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia model: a microbiologic, histologic, immunologic and respiratory plethysmographic profile. *Infect Immun* 2001;69:3869-76.
19. KOH YY, PARK Y, LEE HJ, KIM CK. Levels of interleukin-2, interferon- $\gamma$  and interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. *Pediatrics* 2001;107:e39.
20. SINANIOTIS CA, SINANIOTIS AC. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:218-25.
21. KORPPI M, HEISKANEN-KOSMA T, KLEENOLA M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004;9:109-14.
22. TSOLIAMN, PSARRAS S, BOSSIOS A i sur. Etiology of community-acquired pneumonia in school-aged children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:681-6.
23. KLIG JE, SHAH NB. Office pediatrics: current issues in lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:111-8.
24. BLASI F, COSENTINI R, TARSIA P. Chlamydia pneumoniae respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 2000;13:161-4.
25. DON M, VALENT F, KORPPI M, CINCIANI M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Internat* 2009;51:91-6.
26. MOULIN F, RAYMOND J, LORROT M i sur. Procalcitonin in children admitted to hospital with community-acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84:332-6.
27. ESPOSITO S, BLASI F, AROSIO C i sur. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infection in children with wheezing. *Eur Resp J* 2000;16:1142-6.
28. FREYMUTH F, VABRET A, BROUARD J i sur. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999;13:131-9.
29. CUNNINGHAM AF, JOHNSTON SL, JULIOUS SA, LAMPE FC, WARD ME. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998;11:345-9.
30. HALLANDER HO, GNARPE J, GNARPE H, OLIN P. *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and persistent cough in children. *Scand J Infect Dis* 1999;31:281-6.
31. HAGAWARA K, OUCHI K, TASHIRO N, AZUMA M, KOBAYASHI K. An epidemic of pertussis-like illness caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:271-5.
32. CHERRY JD. Update on pertussis and diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccination: New strategies for clinicians. *Introduction. Pediatr Inf Dis J* 1997;16:S76-7.
33. De MELKER HE, SCHELLEKENS IF, NEPPELENBROEK SE, MOOL FR, RUMKE HC, CONYN-VAN SPAENDONCK MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observation of the surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000;6:348-57.

34. TEŠOVIĆ G, BOŽINOVIĆ D, BAĆE A i sur. Artificial ventilation for pertussis: experience with children admitted to a pediatric intensive care unit in Croatia. *Riv Ital Pediatr* 2000;26:472-6.
35. KERR JR, MATTHEWS RC. *Bordetella pertussis* infection: Pathogenesis, diagnosis, management and the role of protective immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:77-88.
36. PARTON B, BORDETTELLA U, BALOWS A, DUERDEN B, (ur.). *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Diseases*. 9. izd. London: Arnold, 1998;901-18.
37. HEWLETT EL. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Ped Infect Dis J* 1997;16:S78-S84.
38. BLACK S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:S85-9.
39. FINE PEM, CLARCKSON JA. The recurrence of whooping cough: possible implications for assessment of vaccine efficacy. *Lancet* 1982; 1:666-9.
40. CHERRY JD, BRUNELL PA, GOLDEN GS, KARZON DT. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization. *Pediatrics* 1988;81:939-84.
41. AOYAMA T, TAKEUCHI Y, GOTO A, IWAI H, MURASE Y, IWATA T. Pertussis in adults. *Am J Dis Child* 1992;146:163-6.
42. CROMER BA, GOYDOS J, HACKELL J, MEZZATESTA J, DEKKER C, MORTIMER E. Unrecognized pertussis infection in adolescents. *Am J Dis Child* 1993;147:575-7.
43. HALPERIN SA, MARRIE TJ. Pertussis encephalopathy in an adult: case report and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:1043-7.
44. MINK CAM, CHERRY JD, CHRISTENSON P i sur. A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. *Clin Infect Dis* 1992;14:464-71.
45. BAĆE A. Hripavac – klinika, dijagnostika, liječenje i profilaksa. *MEDICUS* 2005;14:127-35.
46. TEŠOVIĆ G. Potreba za arteficialnom ventilacijom u bolesnika s teškim oblikom hripaca. (Magistarski rad) Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2004, str. 109.
47. GAN VN, MURPHY TV. Pertussis in hospitalized children. *Am J Dis Child* 1990;144:1131-4.
48. BEJUK D, BEGOVAC J, BAĆE A, ŠTERK-KUZMANOVIĆ N, ALERAJ B. Culture of *Bordetella pertussis* from three upper respiratory tract specimens. *Ped Infect Dis J* 1995;14:64-5.
49. KORPPI M. Community-acquired pneumonia in children: issues in optimizing antibacterial treatment *Pediatr Drugs* 2003;5:821-32.
50. DORIGO-ZETSMA JW, WILBRINK B. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoir. *J Infect Dis* 2001;183:675-8.
51. JACOBS RF, MAPLES HD, ARANDA JV i sur. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:34-9.
52. WHEELER JG, SIMMONS AL. Pertussis update. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:829-30.
53. BAĆE A, ZRNIĆ T, BEGOVAC J, KUZMANOVIĆ N, ČULIG J. Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:296-8.

**Adresa za dopisivanje / Corresponding Address**

Doc. dr. sc. Goran Tešović, dr. med.

Zavod za infektivne bolesti djece

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

e-mail: goran.tesovic@xnet.hr

**Primljeno / Received**

23. 3. 2009.

March 23, 2009

**Prihvaćeno / Accepted**

31. 3. 2009.

March 31, 2009

**Sumamed<sup>®</sup>**  
azitromicin



*20 godina ponosa i povjerenja!*

Infekcije  
dišnog  
sustava

 **PLIVA**

**PLIVA**  antibiotici