

SUMAMED®

20 godina ponosa i povjerenja

AZITHROMYCIN

20 Years of Pride and Trust

## Azitromicin u liječenju akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti

### *Azithromycin in Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Neven Tudorić<sup>1</sup>, Ilija Kuzman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pulmološki odjel Interne klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KB Dubrava

10000 Zagreb, Av. Gojka Šuška 6

<sup>2</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (AE-KOPB) važna su odrednica ove bolesti. One u velikoj mjeri određuju kakvoću života, radnu produktivnost i smrtnost bolesnika. AE-KOPB najčešće su uzrokovane respiratornom infekcijom, pušenjem ili pogoršanjem pridruženih bolesti. Uspjeh ukupnog zbrinjavanja KOPB uvelike ovisi o brzini i načinu liječenja AE. Antibiotici primijenjeni u AE-KOPB olakšavaju simptome bolesti, odgađaju pojavu nove AE te usporavaju progresiju bolesti. Primjenu antibiotika u AE-KOPB treba razmotriti kritički. Obično se propisuju u srednje teškim i teškim AE koje karakterizira pogoršanje već prisutnih simptoma: novonastalo pogoršanje zaduhe, povećanje količine i gnojni iskašljaja. Antibiotička terapija AE-KOPB obično je empirijska, a rukovodi se poznavanjem najčešćih bakterijskih uzročnika (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) te podatkom o rezistenciji ovih uzročnika na standardne antibiotike. U izvanbolničkom liječenju AE-KOPB mogu se rabiti doksiciklin, aminopenicilini, makrolidi, cefalosporini 2. generacije i kinoloni. Doksiciklin i amoksicilin preporučuju se samo u blagim AE, dok se u težim prednost daje makrolidima, amoksicilin/klavulanskoj kiselini (ko-amoksiklav) i fluorokinolonima. U slučaju infekcije s *P. aeruginosa* nužno je standardno antipseudomonasno liječenje. Preporuke temeljene na podacima o rezistenciji respiratornih patogena i laboratorijskim pokazateljima učinkovitosti favoriziraju primjenu fluorokinolona i ko-amoksiklava. Poredbena klinička ispitivanja u pravilu ne potvrđuju njihovu superiornost u odnosu na azitromicin. Azitromicin, moksifloksacin i ko-amoksiklav primijenjeni u izvanbolničkim uvjetima imaju usporedivu kliničku i bakteriocidnu učinkovitost protiv svih najčešćih respiratornih patogena te sličan sigurnosni profil. Važna prednost azitromicina je vrlo jednostavan način propisivanja koji omogućuje primjerenu suradljivost bolesnika. U liječenju najtežih oblika AE-KOPB, obično u bolničkim uvjetima, dijagnostički je napor usmjeren etiolškoj dijagnozi. Racionalan odabir antibiotika temelji se na rezultatima različitih dijagnostičkih procedura, a liječenje se obično započinje parenteralnim putem.

**Ključne riječi:** akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, liječenje, azitromicin

**Summary** Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD) are an important determinant of this disease. They determine the quality of life, work productivity and mortality to a large extent. AE-COPD is most often caused by respiratory infections, smoking or exacerbation of associated diseases. The success of the overall COPD control heavily depends on the rate and the method of treatment of AEs. Antibiotics used in AE-COPD alleviate disease symptoms, postpone new AEs, and slow down the progression of the disease. However, the use of antibiotics in AE-COPD should be critically evaluated. Antibiotics are usually prescribed in moderately severe and severe AEs characterized by worsening of the already present symptoms: worsening of dyspnea and copious mucous expectoration. The antibiotic therapy of AE-COPD is usually empirical, and it is governed by the knowledge of the most frequent bacterial pathogens (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) and the information about their resistance to standard antibiotics. Doxycycline, aminopenicillins, macrolides, 2nd generation cephalosporins and quinolones may be used in outpatient treatment of AE-COPD. Doxycycline and amoxicillin are recommended only in mild AEs, whereas macrolides, amoxicillin/clavulanate (co-amoxiclav) and fluoroquinolones are preferred in severe cases. In infection with *P. aeruginosa*, standard antipseudomonal treatment should be applied. The recommendations based on the information about resistance of respiratory pathogens and laboratory efficiency indicators favor the administration of fluoroquinolones and co-amoxiclav. Comparative clinical trials generally do not confirm their superiority with regard to azithromycin. Azithromycin, moxifloxacin and co-amoxiclav administered to outpatients have a comparable clinical and bactericidal efficiency against all most common respiratory pathogens and a similar safety profile. An important advantage of azithromycin is a very simple method of administration that enables an adequate patient compliance. In the treatment of the most severe forms of AE-COPD, usually in a hospital environment, diagnostic efforts are focused on etiological diagnosis. The rational choice of antibiotics is based on the results of different diagnostic procedures, and treatment is usually initiated via parenteral route.

**Key words:** acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, treatment, azithromycin

Naziv kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) nastao je u ranim 60-im godinama prošlog stoljeća s ciljem lakšeg snalaženja u raznolikom nazivlju kojim su opisivana slična klinička stanja. Danas općenito prihvaćen, ovaj naziv sjedinjuje entitete kroničnog opstruktivnog bronhitisa i emfizema, a čini se prikladnim jer prihvaća činjenicu da su bolešću zahvaćeni ne samo dišni putovi nego i plućni parenhim i krvožilje. Suvremeni znanstveni i stručni interes za KOPB potaknut je golemim socioekonomskim značenjem ove bolesti zbog visoke prevalencije, progresivnog tijeka, smanjene kvalitete života, smanjene radne sposobnosti, ranog invaliditeta i povećane smrtnosti. Ovakvo stanje rezultiralo je tiskanjem smjernica za zbrinjavanje KOPB, a GOLD smjernice (*od engl. naziva: Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) sustavno se primjenjuju i u Hrvatskoj (1).

Prema GOLD-u, KOPB karakterizira progresivna opstrukcija dišnih putova koja nije potpuno reverzibilna, a uzrokovana je neprimjerenim upalnim odgovorom na dugotrajnu izloženost štetnim tvarima i plinovima, što se poglavito odnosi na pušenje duhana. Dugotrajna izloženost dišnog sustava produktima izgaranja duhana u predisponiranih osoba pokreće komplicirane patofiziološke mehanizme, pri čemu, uz akumulaciju neutrofila i oksidativni stres, osobito važnu ulogu ima rana bakterijska kolonizacija traheobronhalnog stabla (2). S obzirom na široko rasprostranjenu naviku pušenja i sve veću izloženost različitim onečišćenjima zraka, prevalencija i mortalitet od KOPB-a diljem svijeta su u značajnom porastu, osobito u nerazvijenim dijelovima svijeta. Smatra se da je prevalencija KOPB-a u razvijenim zemljama 3-17%, a u nerazvijenima čak 13-27% (1, 2). Danas je KOPB četvrti najčešći uzrok smrti odraslih, a SZO predviđa da će do 2020. godine KOPB postati trećim najčešćim uzrokom smrtnosti (3). Potrebno je istaknuti da je definicija KOPB-a u posljednjem izdanju GOLD smjernica revidirana (1). Ističe se činjenica da se nastanak ove multikomponentne bolesti može spriječiti te da se klinički manifestna bolest može učinkovito liječiti. Ove promjene potiču aktivni stav u dijagnostici i pravodobnom liječenju KOPB-a, što tradicionalno nije bio slučaj.

Tijek ove primarno kronične i progresivne bolesti, kakvoća života, radna produktivnost i smrtnost bolesnika ovise u velikoj mjeri o težini i učestalosti akutnih pogoršanja, tj. akutnih egzacerbacija (AE-KOPB). Uz akutno pogoršanje simptoma, AE-KOPB karakterizira i intenzivnija upalna reakcija u dišnim putovima, tj. ubrzana deterioracija općeg stanja (4, 5). Plućna funkcija bolesnika s čestim AE najčešće se do pojave nove AE ne vraća na početnu razinu, što uzrokuje njezino progresivno slabljenje (6). Akutne egzacerbacije KOPB-a, osobito one lakše, često se ne dijagnosticiraju. To je uzrokovano činjenicom da AE-KOPB nemaju specifične kliničke pokazatelje. U pravilu se radi o pogoršanju već prisutnih znakova bolesti: zaduhe, kašlja i iskašljavanja. AE-KOPB karakterizira pojačan intenzitet kašlja, novonastalo pojačanje zaduhe te povećana količina iskašljaja ili promjena njegove kvalitete (viskoznost, purulencija). Prihvaćeno je stupnjevanje težine AE-KOPB prema Anthonisenu koje se temelji upravo na prisutnosti navedenih simptoma. Teška AE (tip I) određena je prisutnošću svih triju simptoma, srednje teška (tip II) dvaju od

njih, a lagana (tip III) samo jednoga (7). Valja spomenuti i mogućnost kliničke dijagnoze AE na temelju glavnih i sporednih simptoma (tablica 1) (6, 7). Tako bi kliničku dijagnozu AE-KOPB određivala prisutnost dvaju glavnih ili jednoga glavnog i jednoga sporednog simptoma.

Tablica 1. Glavni i sporedni kriteriji kliničke dijagnoze AE-KOPB

Glavni kriteriji (usporedba s inicijalnim stanjem)
Pojačan kašalj i iskašljavanje
Povećana gnojnost iskašljaja
Pojačana zaduha
Sporedni kriteriji
Piskanje
Grlobolja
Kašalj i simptomi prehlade (neprohodnost nosa, nosna sekrecija)

Ovaj jednostavni dijagnostički postupak omogućuje dijagnosticiranje AE-KOPB i u ambulantnim uvjetima. Pri kliničkoj procjeni težine AE potrebno je utvrditi da li se radi o AE u bolesnika s lakim, srednje teškim ili teškim oblikom KOPB. Kriteriji teške KOPB su: više od četiri AE tijekom posljednjih 12 mjeseci, potreba bolničkog liječenja bilo koje AE u istom periodu te značajno reducirana plućna funkcija ( $FEV_1 < 50\%$ ). AE u bolesnika s teškom KOPB može biti dramatično i za život opasno stanje kojemu se često neopravdano ne priznaje potreban stupanj medicinske hitnosti. Zbog povećanog rizika od zatajivanja disanja i drugih komplikacija stopa smrtnosti ovih bolesnika iznosi 24-46%, ovisno o težini inicijalnog stanja (8-10). Potrebno je istaknuti da se u bolničkim uvjetima, uz spomenute kliničke kriterije, rabe i drugi dijagnostički postupci (ispitivanje plućne funkcije, mikrobiološka i citološka analiza iskašljaja ili bronhoskopskih uzoraka, radiološka obrada, analiza plinova u arterijskoj krvi).

Akutne egzacerbacije KOPB najčešće su uzrokovane infekcijom dišnog sustava (10, 11), a dodatni čimbenici uključuju izloženost onečišćenjima zraka i iritansima, ekscesivno pušenje ili pogoršanje pridruženih, osobito kardiovaskularnih bolesti. Smatra se da su AE-KOPB u 80% slučajeva uzrokovane infektivnim agensom te da se u 60% tih slučajeva radi o bakterijskoj infekciji. Najčešći bakterijski etiološki čimbenici su *Haemophilus influenzae* (HI), *Moraxella catarrhalis* (MC) i *Streptococcus pneumoniae* (SP), a u bolesnika s teškim KOPB i *Pseudomonas aeruginosa* (PA) te crijevne gram-negativne bakterije (11, 12). Atipični mikroorganizmi (*Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*) uzrokuju do 10% AE, dok među virusnim uzročnicima valja spomenuti virus influence i parainfluence, rinoviruse, te koronavirus (11, 12). Bakterijska infekcija tijekom AE-KOPB pojačava upalnu reakciju u respiratornoj sluznici i kompromitira opće stanje bolesnika. S obzirom na to da pravodobno liječenje bakterijske infekcije može zaustaviti mehanizme pogoršanja KOPB, važno je razlikovati gnojnu (vjerojatno bakterijsku) od mukoidne (vjerojatno nebakterijske) AE (tablica 2) (13).

Tablica 2. Kliničke, biokemijske i bakteriološke značajke bakterijske i nebakterijske akutne egzacerbacije KOPB (13)

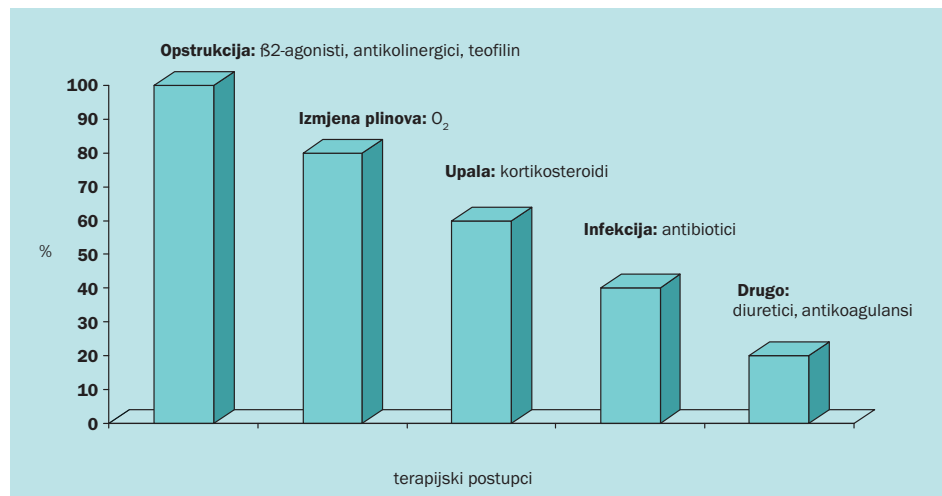
	Gnojna egzacerbacija (vjerojatno bakterijska)	Mukoidna egzacerbacija (vjerojatno nebakterijska)
FEV <sub>1</sub> (% srednja vrijednost ±SD)	55,9±22	66,8±23
Boja iskašljaja	Žuta/zelena	Bijela
Pozitivna kultura (%)	90	33
>10 <sup>7</sup> cfu/mL bakterija u iskašljaju (%)	83	17
<b>Upalni markeri u iskašljaju</b>		
MPO	++	+
LTB <sub>4</sub>	++	+
IL-8	++	+
Neutrofilna elastaza	+++	-
<b>Oporavak bez antibiotika</b>	<b>Nije dokazan</b>	<b>Da</b>

Legenda: FEV<sub>1</sub> - forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi; cfu - broj kolonija na mikrobiološkoj podlozi; MPO - mijeloperoksidaza; LTB<sub>4</sub> - leukotrijen B<sub>4</sub>; IL-8 - interleukin 8; - bez porasta; + blagi porast; ++ umjereni porast; +++ veliki porast. U procjeni može pomoći određivanje CRP i prokalcitonina (vidi tekst).

Može se zaključiti da je liječenje AE osobito važan segment zbrinjavanja KOPB, odnosno da uspjeh liječenja ove bolesti u velikoj mjeri ovisi upravo o brzini i kakvoći zbrinjavanja AE. Iako se u daljnjem tekstu detaljnije analiziraju samo primjena i racionalni odabir antibiotika, valja istaknuti da su za uspješno liječenje AE-KOPB vrlo važni drugi terapijski postupci (slika 1).

## Antibiotici u liječenju AE-KOPB

Cilj primjene antibiotika u liječenju AE-KOPB je eradicacija uzročnog patogena, tj. dekontaminacija traheobronhalnog



Slika 1. Liječenje teške, ali ne i za život opasne egzacerbacije KOPB u bitnoj službi bolnice

Sukladno etiološkim čimbenicima i utvrđenim patofiziološkim poremećajima u liječenju AE-KOPB rabe se različiti terapijski postupci. Visina stupića pokazuje postotak bolesnika u kojih je indiciran određeni terapijski postupak.

stabla. Uspješno antibiotsko liječenje produžuje period do nove AE te smanjuje vjerojatnost komplikacija (pneumonija, bronhiektazije). Manji broj mikroorganizama znači i nižu razinu upalne reakcije u dišnim putovima, ublažavanje simptoma i sporiju progresiju bolesti. Prije odluke o uvođenju antibiotika u liječenje AE potrebno je procijeniti je li njihova primjena potrebna. Metaanalize kliničkih ispitivanja sugeriraju korist antibiotika (14, 15). Evidentno je da je korist od antibiotika to veća što je AE-KOPB teža. Sukladno ovoj činjenici općenito je prihvaćeno da je bolesniku potrebno propisati antibiotik ako zadovoljava ranije komentirane kriterije srednje teške ili teške egzacerbacije (AE tip I i II prema Anthonisenu). Učinak antibiotika dvojen je u bolesnika s blagom egzacerbacijom, osobito ako iskašljaj nije purulentan. U tim slučajevima valja razmotriti mogućnost neinfektivne ili virusne etiologije AE-KOPB. Pri odluci o uvođenju antibiotika obično se rabi nalaz C-reaktivnog proteina (CRP), a odnedavno se u tu svrhu vrlo uspješno rabi prokalcitonin (16).

Pri odluci o propisivanju antibiotika u AE treba uzeti u obzir i težinu KOPB. Akceptirajući težinu bolesti, možemo razlikovati tri kategorije AE: 1) AE u bolesnika s blagim KOPB (GOLD I); 2) AE u bolesnika s umjerenom teškim ili teškim KOPB (GOLD II-IV) bez rizika od infekcije s PA; te 3) AE u bolesnika s umjerenom teškim ili teškim KOPB u kojih je prisutan rizik od infekcije s PA (nedavna hospitalizacija zbog AE-KOPB, nedavna primjena antibiotika, ranije verificirana kolonizacija donjih dišnih putova ovim patogenom te FEV<sub>1</sub> < 50%). U bolesnika prve skupine vjerojatna je infekcija ranije navedenim najčešćim uzročnicima AE. U drugoj skupini uz ove valja misliti na gram-negativne aerobne crijevne bakterije, a u trećoj skupini i na PA. U bolesnika druge i treće skupine valja uložiti maksimalan napor u cilju detekcije etiološkog čimbenika. U slučaju negativnih rezultata, empirijski odabir antibiotika treba akceptirati komentirane činjenice.

Uz navedeno, odabir antibiotika temelji se i na poznavanju lokalnih podataka o najčešćim etiološkim čimbenicima AE-KOPB i njihovoj rezistenciji na antibiotike, osobito beta-laktame i makrolide. Valja istaknuti da je antibiotska terapija AE-KOPB ipak najčešće empirijska. Diljem svijeta

se u izvanbolničkom liječenju AE-KOPB najčešće rabe doksiklin, amoksicilin, makrolidi (azitromicin i klaritromicin), cefalosporini 2. generacije i kinoloni. Doksiklin i amoksicilin preporučuju se samo u blažim AE, dok se u težim prednost daje makrolidima, amoksicilin/klavulanskoj kiselini i fluorokinolonima. U slučaju kliničke sumnje ili dokaza PA potrebno je primijeniti ciprofloksacin i druge (iv.) anti-pseudomonasne antibiotike.

U nastavku ovog teksta navedene su karakteristike spomenutih skupina antibiotika važne pri donošenju odluke o antibiotskom liječenju AE-KOPB. U tom se kontekstu analizira učinkovitost i terapijsko mjesto azitromicina u odnosu na najčešće propisane antibiotike za liječenje AE-KOPB.

## Azitromicin i klaritromicin

Eritromicin je značajno slabije učinkovit protiv *HI* nego noviji makrolidi. Zbog toga te čestih gastrointestinalnih nuspojava eritromicin nije prikladan za rutinsku primjenu u liječenju AE-KOPB. Azitromicin i klaritromicin su aktivniji protiv *HI*, postižu značajno više tkivne koncentracije, dobro se podnose te imaju prikladan način doziranja. Klaritromicin je učinkovit protiv *SP* i *MC*, dok njegov učinak protiv *HI* ovisi o sinergiji s vlastitim 14-OH metabolitom. Valja istaknuti križnu rezistenciju novijih makrolida s eritromicinom, kao i sve češća izvješća o *in vitro* rezistenciji *SP* na makrolide koja u pravilu nije popraćena povećanom nedjelotvornošću makrolida (17). Pretpostavlja se da je razlog nesklada između *in vitro* rezistencije i izostanka kliničke neučinkovitosti azitromicina njegova jedinstvena farmakokinetika (18). Strukturne modifikacije prema kojima se azitromicin razlikuje od drugih makrolida uzrokom su važnih farmakodinamskih i farmakokinetičkih specifičnosti. Koncentracija azitromicina u tkivima je viša i postojana. Nadalje, za razliku od eritromicina i klaritromicina, metabolizam azitromicina ima minorni učinak na sustav citokroma 450 zbog čega su interakcije azitromicina s drugim lijekovima značajno rjeđe (19). Peroralni makrolidi nisu optimalni odabir u teškim AE-KOPB. Valja podsjetiti da makrolidi imaju koristan mukolitički protuupalni učinak, vjerojatno zbog vrlo visokih koncentracija u fibroblastima i makrofagima (19).

Klinička usporedba azitromicina (500 mg/dan, 3 dana) i klaritromicina (2 x 500 mg/dan, 10 dana) pokazala je usporedivu kliničku i mikrobiološku učinkovitost ovih lijekova uz evidentno jednostavniji način primjene azitromicina (20).

## Azitromicin i fluorokinoloni

U razmatranju optimalnog odabira antibiotika za liječenje AE-KOPB važno je istaknuti značajne razlike između opažanja temeljenih na laboratorijskim ispitivanjima i kliničkih iskustava. Uz teorijski model vjerojatnosti kliničkog uspjeha koji se, između ostaloga, temelji na podacima o antimikrobnom učinku pojedinih antibiotika na različite patogene, obično se ističe prednost fluorokinolona (levofloksacin,

ciprofloksacin i moksifloksacin), cefalosporina 3. generacije i visokih doza kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline (ko-amoksiklav), u odnosu na makrolide (21).

U skladu s ovim podacima fluorokinoloni se sve češće sugeriraju kao preparati prvog odabira, osobito u bolesnika s težim AE-KOPB. U odnosu na ciprofloksacin i levofloksacin noviji fluorokinoloni poput moksifloksacina i gatifloksacina (nije registriran u Hrvatskoj), značajno su učinkovitiji protiv pneumokoka, a čitavu klasu odlikuje učinkovitost protiv gram-negativnih uzročnika, osobito sojeva *HI* i *MC* koji izlučuju beta-laktamaze. Uz navedeno, moksifloksacin karakterizira dobra penetracija u plućna tkiva te dobra učinkovitost protiv atipičnih respiratornih patogena. U novijem kliničkom ispitivanju na 1.935 bolesnika s infektivnom AE-KOPB utvrđena je značajno veća stopa kliničkog uspjeha, mikrobiološke eradikacije i produženja perioda do nove AE u bolesnika liječenih moksifloksacinom u odnosu na terapiju klaritromicinom, cefuroksimom i amoksicilinom (22). Usporedba ambulantne primjene moksifloksacina, klaritromicina i ko-amoksiklava u 252 bolesnika s AE-KOPB utvrdila je sličnu razinu terapijskog uspjeha ovih antibiotika uz značajno brži učinak moksifloksacina (23).

Klinički rezultati pokazuju da se spomenuta superiornost fluorokinolona nad azitromicinom u praksi u pravilu ne može potvrditi. Usporedba azitromicina (500 mg/dan, 1. dan i 250 mg/dan, 2.-5. dana) i moksifloksacina (400 mg/dan, 5 dana) u liječenju AE-KOPB u 567 bolesnika pokazala je učinkovitost koja je bila usporediva glede kliničkog i mikrobiološkog odgovora te u dinamici bakteriološke eradikacije (24). Noviji izvještaj o liječenju AE u 342 bolesnika s KOPB pokazao je da i trodnevna primjena azitromicina (500 mg/dan, 3 dana) ima usporedivu kliničku učinkovitost s moksifloksacinom (400 mg/dan, 5 dana) (24). Štoviše, u podskupini bolesnika s pozitivnim kulturama iskašljaja mikrobiološka učinkovitost azitromicina bila je veća (25). Usporedba azitromicina (500 mg/dan, 1. dan i 250 mg/dan, 2.-5. dana) i levofloksacina (500 mg/dan, 7 dana) pokazala je slične rezultate. Ovi su lijekovi, primijenjeni u izvanbolničkom liječenju AE u 215 bolesnika s KOPB, pokazali usporedivu kliničku i mikrobiološku učinkovitost, dok je stopa eradikacije respiratornog patogena ponovno bila veća u bolesnika liječenih azitromicinom (26). Citirani rezultati pokazuju da je azitromicin i dalje primjeren terapijski odabir, osobito imajući na umu zabrinutost zbog mogućeg slabljenja učinkovitosti fluorokinolona uslijed neracionalne primjene (27, 28).

## Azitromicin i cefalosporini

Većina cefalosporina prve generacije nije prikladna za rutinsku upotrebu u liječenju AE-KOPB, dok su noviji cefalosporini vrlo učinkoviti protiv najčešćih etioloških patogena KOPB. Čest je slab terapijski učinak cefaklora (niska koncentracija na mjestu infekcije). Ceftriakson ne postoji u peroralnom obliku, a glede primjene cefuroksim-aksetila nedostaju relevantniji klinički pokusi. Konačno, cefalosporini su neučinkoviti protiv atipičnih patogena poput *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* i *Legionella spp.* Kliničke



Tablica 3. Preporuka za racionalnu primjenu antibiotika u infektivnim akutnim egzacerbacijama KOPB

IZVANBOLNIČKO LIJEČENJE		BOLNIČKO LIJEČENJE
Akutna egzacerbacija KOPB (tip III)	Akutna egzacerbacija KOPB (tip II)	Akutna egzacerbacija KOPB (tip I)
<b>Oralni β-laktam</b> amoksisilin amoksisilin-klavulanska kiselina cefuroksim <b>Doksiciklin</b> <b>Makrolid novije generacije</b> azitromicin klaritromicin <b>Kotrimoksazol</b>	<b>Amoksisilin-klavulanska kiselina</b> <b>Cefalosporin</b> cefuroksim ceftibuten ceftriakson <b>Makrolid novije generacije</b> azitromicin klaritromicin <b>Moksifloksacin</b>	<b>Iv. ili oralni β-laktam ± makrolid</b> amoksisilin-klavulanska kiselina ceftriakson                      azitromicin cefuroksim                      +                      klaritromicin <b>Kinolon ± β-laktam (cefalosporin III)</b> ciprofloksacin moksifloksacin

Tip akutne egzacerbacije KOPB odgovara podjeli po Antbonisenu (vidi tekst i ref. 7).

usporedbe azitromicina i cefalosporina u AE-KOPB su relativno rijetke. Publicirana je usporedba trodnevne primjene azitromicina s 10-dnevnom primjenom cefuroksima. Svi uspoređeni pokazatelji učinkovitosti bili su slični uz iznimku ekspektoracije koja je bila značajno manja u bolesnika liječenih azitromicinom (29). Ovaj izvještaj podupire nedavno publicirani zaključak metaanalize koja obuhvaća kliničke studije s gotovo 11.000 bolesnika s AE-KOPB, o sličnoj učinkovitosti kratkotrajnog antibiotskog liječenja i njihove prolongirane primjene (30).

## Azitromicin, amoksisilin i ko-amoksiklav

Pri odluci o primjeni aminopenicilina važno je poznavati lokalne podatke o penicilinskoj rezistenciji. Ovi podaci značajno variraju čak i u bliskim geografskim područjima, a često su posljedica lokalnih navika u propisivanju antibiotika. Općenito vrijedi činjenica da je ona diljem svijeta u porastu, a neki autori navode do 35% penicilin-rezistentnih izolata *SP* (31). Podatak o rezistenciji na penicilin može poslužiti kao marker rezistencije i na druge klase antibiotika, uključujući cefalosporine, makrolide, kombinacije beta-laktama i inhibitora beta-laktamaza te tetraciklina (32). U liječenju AE-KOPB ko-amoksiklav je znatno primjereniji odabir nego amoksisilin, osobito u bolesnika koji su nedavno liječeni amoksicilinom. U značajnom je porastu rezistencija *HI* na amoksisilin, a više od 90% sojeva *MC* izlučuje beta-laktamaze.

Ispitivanja u kojima je uspoređena učinkovitost azitromicina i amoksicilina najčešće govore o sličnom učinku trodnevne primjene azitromicina i desetodnevne primjene amoksicilina. To se odnosi na kliničke pokazatelje, stopu i brzinu bakteriološke eradikacije uzročnog patogena te razinu oporavka plućne funkcije (33). Nedavno je publiciran izvještaj Cochraneove baze podataka o učincima azitromicina u akutnim infekcijama donjeg dijela dišnog sustava (33). U tom radu uspoređuju se učinci azitromicina s učincima amoksicilina ili ko-amoksiklava, a metaanaliza uključuje i 9 kliničkih ispitivanja s ukupno oko 800 ispitanika s AE-KOPB. Autori navode usporedivu učinkovitost i učestalost nuspojava u sva tri oblika liječenja te ističu značajniju baktericidnu učinkovitost azitromicina u usporedbi s amoksicilinom negoli s ko-amoksiklavom (34).

## Zaključak

S obzirom na navedene značajke pojedinih skupina antibiotika te temeljem dijagnostičkih kriterija spomenutih u ranijem tekstu, tablica 3. pokazuje jednostavan napatuk o racionalnom odabiru antibiotika u izvanbolničkom i bolničkom liječenju AE-KOPB. Konačno, treba istaknuti da su, sukladno rastućem medicinskom interesu za KOPB, u tijeku brojna ispitivanja učinkovitosti antibiotika u liječenju AE-KOPB te da će dobiveni rezultati vjerojatno utjecati na navedene postavke. U zaključku treba istaknuti da 20-godišnje kliničko iskustvo u primjeni azitromicina, temeljeno na brojnim poredbenim kliničkim ispitivanjima, učvršćuje terapijsku poziciju ovog antibiotika među lijekovima prve linije antibiotskog liječenja AE-KOPB.

## Literatura

- PAUWELS RA, BUIST S, CALVERLEY PMA, JENKINS CR, HURD SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- BALL P, MAKE B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998;113(Suppl 3):199S-204S.
- MANNINO DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121(Suppl 5):121S-126S.
- BHOWMIK A, SEEMUNGAL TA, SAPSFORD RJ, WEDZICHA JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55:114-20.
- VESTBO J, PRESCOTT E, LANGE P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
- SEEMUNGAL TA, DONALDSON GC, BHOWMIK A, JEFFRIES DJ, WEDZICHA JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
- ANTHONISEN NR, MENFREDA J, WARREN C, HERSHFIELD ES, HARDING GK, NELSON NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
- DONALDSON GC, SEEMUNGAL TA, BHOWMIK A, WEDZICHA JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
- KANNER RE, ANTHONISEN NR, CONNETT JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
- ADAMS SG, MELO J, LUTHER M, ANZUETO A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345-52.
- SETHI S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(Suppl 2):380S-385S.
- MIRAVITLLES M, ESPINOSA C, FERNÁNDEZ-LASO E, MARTOS JA, MALDONADO JA, GALLEGO M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
- MIRAVITLLES M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl* 2002;36:9S-19S.
- SAINT S, BENT S, VITTINGHOFF E, GRADY D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1995;273:957-60.
- STOCKLEY RA, O'BRIEN C, PYE A, HILL SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
- STOLZ D, CHRIST-CRAIN M, BINGISSER R i sur. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
- AMSDEN GW. Pneumococcal macrolide resistance - myth or reality? *J Antimicrob Chemother* 1999;44:1-6.
- AMSDEN GW, NAFZIGER AN, FOULDS G. Pharmacokinetics in serum and leukocyte exposures of oral azithromycin, 1,500 milligrams, given over a 3- or 5-day period in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:163-5.
- RAPP RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998;32:785-93.
- SWANSON RN, LAINEZ-VENTOSILLA A, DE SALVO MC, DUNNE MW, AMSDEN GW. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized study. *Treat Respir Med* 2005;4:31-9.
- CANUT A, MARTÍN-HERRERO JE, LABOR A, MAORTUA H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:605-12.
- WILSON R, ALLEGRA L, HUCHON G. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.
- MIRAVITLLES M, LLOR C, NABERAN K, COTS JM, MOLINA J. Effects of various antimicrobial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Clin Drug Invest* 2004;24:63-72.
- DeABATE CA, MATHEW CP, WARNER JH, HEYD A, CHURCH D. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000;94:1029-37.
- ZERVOS M, MARTINEZ FJ, AMSDEN GW, ROTHERMEL CD, TREADWAY G. Efficacy and safety of 3-day azithromycin versus 5-day moxifloxacin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:56-61.
- AMSDEN GW, BAIRD IM, SIMON S, TREADWAY G. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003;123:772-7.
- MANDELL LA, BARTLETT JG, DOWELL SF, FILE TM JR, MUSHER DM, WHITNEY C. Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1405-33.
- ZERVOS MJ, HERSHBERGER E, NICOLAU DP i sur. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2003;37:1643-8.
- ALVAREZ GUTIÉRREZ FJ, SOTO CAMPOS G, del CASTILLO OTERO D i sur. A randomized comparative study of 3 days of azithromycin treatment and 10 days of cefuroxime treatment in exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin (Barc)* 2000;114:59.

30. EI MOUSSAOUI R, ROEDE BM, SPEELMAN P, BRESSER P, PRINS JM, BOSSUYT PM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008;63:415-22.
31. DOERN GV, PFALLER MA, KUGLER K. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998;27:764-70.
32. THORNSBERRY C, OGILVIE P, KAHN J. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:249-257.
33. ANDRE-ALVES MR, JARDIM JR, FRARE E SILVA R, FISS E, FREIRE DN, TEIXEIRA PJ. Comparison between azithromycin and amoxicillin in the treatment of infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2007;33:43-50.
34. PANPANICH R, LERTTRAKARNNON P, LAOPAIBOON M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001954.

---

**Adresa za dopisivanje / Corresponding Address**

Prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.

Pulmološki odjel Interne klinike Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

KB Dubrava

10000 Zagreb, Av. Gojka Šuška 6

e-mail: neven.tudoric1@zg.t-com.hr

**Primljeno / Received**

16. 2. 2009.

February 16, 2009

**Prihvaćeno / Accepted**

27. 2. 2009.

February 27, 2009

# Sumamed®

*20 godina ponosa i povjerenja!*



1g jednokratno za oba partnera

Spolno  
prenosive  
bolesti

 **PLIVA**

**PLIVA**  antibiotici