

AZITROMICIN

AZITHROMYCIN

Azitromicin u spolno prenosivim bolestima

Azithromycin in Sexually Transmitted Diseases

Igor Francetić

Zavod za kliničku farmakologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak Seksualno prenosive bolesti pokazuju izraziti potencijal širenja, a uz istodobno diskretne ili odsutne simptome bolesti bolesnik je u stanju pridonijeti zarazi u više osoba. Stigma koja prati spolno prenosive bolesti nadalje odgađa traženje liječničke pomoći, a time i efikasno liječenje. Mnogi bolesnici ostaju nedijagnosticirani i neliječeni. Razvoj testova koji se zasnivaju na amplifikaciji nukleinskih kiselina uzročnika omogućio je razdoblje senzitivnih i robustnih dijagnostičkih postupaka. Nažalost, mnogi od tih testova nisu komercijalno dostupni ili su preskupi osobito za sredine koje ih najviše trebaju. Nemoćnost brze, točne i cijenom pristupačne dijagnostike zahtijeva eksploataciju druge mogućnosti, a to je jednostavna, prihvatljiva i sigurna terapija seksualno prenosivih bolesti.

Ključne riječi: spolno prenosive bolesti, *Chlamydia trachomatis*, liječenje, azitromicin

Summary Sexually transmitted diseases exhibit a high spreading potential. Moreover, due to discrete or absent symptoms a patient can spread STDs to a number of other persons. Stigma associated with sexually transmitted diseases also delays a visit to a physician and effective treatment. Many patients remain undiagnosed and untreated. The development of tests based on the amplification of pathogen nucleic acids has resulted in more sensitive and robust diagnostic procedures. Unfortunately, many of these tests are either commercially unavailable or too expensive, especially for those areas where they are needed most. The lack of timely, accurate and affordable diagnostics requires the exploitation of other options, i.e. a simple, acceptable and safe therapy of sexually transmitted diseases.

Key words: sexually transmitted diseases, *Chlamydia trachomatis*, treatment, azithromycin

Iako se epidemiološki podaci o seksualno prenosivim bolestima značajno razlikuju među zemljama i kontinentima, najčešći uzročnik spolno prenosivih bolesti svugdje ostaje *C. trachomatis* (1). Žene s nekomplikiranom infekcijom (cervicitis) uglavnom nemaju simptoma ili su oni vrlo blagi – oskudan vaginalni iscjedak ili intermenstrualno krvarenje. Ovakav scenarij pogoduje širenju *C. trachomatis*, ali što je za već zaraženu ženu važnije, i razvoju komplikacija: slabija prohodnost tuba, upalna bolest zdjelice, kronična bol u zdjelici, ektopična trudnoća i neplodnost (2). U otprilike 50% muškaraca zaraženih *C. trachomatis* razvit će se simptomatski uretritis. Epididimitis u mladih muškaraca najčešće je uzrokovan *C. trachomatis*. Ne treba zaboraviti da i u muškaraca i u žena infekciju *C. trachomatis* može pratiti konjunktivitis i/ili reaktivni artritis te Fitz-Curtisov perihepatitis. Saznanje da infekcija *C. trachomatis* može zbog odsutnosti simptoma proći nedijagnosticirana, povećana osjetljivost testova i djelotvorna i jednostavna terapija, sve je to poboljšalo kontrolu širenja infekcija uzrokovanih *C. trachomatis*. Rešetanje (probir, screening) asimptomatskih žena s rizičnim faktorima: < 25 godina, neplani-

rana trudnoća, više seksualnih partnera mjera je koja se isplati (3).

U liječenju seksualno prenosivih bolesti danas se provodi princip sindromskog pristupa, što znači da se nastoji djelovati na 4 glavna uzročnika spolno prenosivih bolesti: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *H. ducreyi* i *T. pallidum*.

Azitromicin ispunjava osnovne karakteristike lijeka za liječenje spolno prenosivih bolesti: peroralni način primjene, dokazan učinak na 4 najvažnija uzročnika spolno prenosivih bolesti (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *H. ducreyi*, *T. pallidum*), jednostavan način primjene (jednokratna doza od 1 g) omogućuje dobru, ako ne i potpunu suradljivost (compliance). Nadalje, azitromicin se može bez ikakvih ograničenja davati i u trudnoći, i to čitavu trudnoću, što nije slučaj ni s jednim drugim lijekom koji pokazuje isti učinak na glavne uzročnike spolno prenosivih bolesti (doksiciklin, klaritromicin, ciprofloksacin, ofloksacin). Mikrobiološka eradikacija *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* uz azitromicin postiže se brže negoli doksiciklinom, što može imati klinički značajnih reperkusija na dinamiku prijenosa spolnih bolesti, osobito HIV-a. Kraći infektivni period može smanji-

ti prijenos spolno prenosivih bolesti uključujući HIV. U bolesnika zaraženih HIV-om količina HIV-a u sekretu uretre povećana je ako je istodobno prisutan i uretritis. Liječenje uretritisa stoga smanjuje količinu virusa u uretri. Posljednja istraživanja potvrđuju pretpostavku da gonoreja olakšava prijenos HIV-a.

Lijek izbora u liječenju nespecifičnog uretritisa su doksiciklin i azitromicin. Doksiciklin je jeftiniji, ali je *suradljivost* uz azitromicin puno bolja, odnosno primjena jednokratne doze pod nadzorom osigurava potpunu *suradljivost* (4). Djelotvornost azitromicina u liječenju nespecifičnog uretritisa izazvanog *C. trachomatis* i *U. urealyticum* kreće se oko 95%.

Nespecifični uretritis u 14-30% bolesnika i bez liječenja prolazi za 2 tjedna, a čak u 70% bolesnika simptomi potpuno nestaju nakon 6 mjeseci. Nestanak simptoma, međutim, ne znači da je infekcija izliječena, infekcija može biti prisutna i u asimptomatskih bolesnika koji su i dalje infektivni. Isto tako simptomi upale u nespecifičnom uretritisu mogu biti prisutni i nakon što je uzročnik eliminiran. Glavna prednost azitromicina u odnosu na druge antimikrobne lijekove koji se rabe u liječenju nespecifičnog uretritisa svakako je dugo poluvrijeme eliminacije, što omogućuje da se primijeni u jednoj dozi od 1000 mg, a učinak traje 7-10 dana. Uz primjenu drugih lijekova koji se rabe u liječenju nespecifičnog uretritisa (doksiciklin, eritromicin, ofloksacin) liječenje traje 7 dana. Kako simptomi nespecifičnog uretritisa nestaju prije negoli dođe do eliminacije uzročnika, nerijetko bolesnici prekidaju uzimanje lijeka čim nestanu simptomi te se tako povećava šansa za relaps bolesti s obzirom na to da uzročnik još nije eradican.

Pouzdana terapijski učinak azitromicina u liječenju nespecifičnog uretritisa čini ga lijekom izbora prema CDC-u (Center for Disease Control and Prevention) (5) u kombinaciji s ceftriaksonom ili cefiksimumom u liječenju uretritisa uzrokovanih *N. gonorrhoeae*. Koincidencija infekcija *C. trachomatis* vrlo je česta u muškaraca s gonorejom pa je razumljiva preporuka da se nekomplirani gonokokni uretritis liječi kombinacijom ceftriaksona ili cefiksima s azitromicinom. Zbog rastuće rezistencije *N. gonorrhoeae* na fluorirane kinolone u pojedinim dijelovima svijeta (Azija, Havaji, zapad SAD-a) ovi se lijekovi ne mogu smatrati pouzdanima u liječenju gonokoknog uretritisa.

Zašto je azitromicin djelotvoran u jednokratnoj dozi?

Zbog produženog poluvremena eliminacije azitromicina od prve kliničke primjene, kada se kao i većina ostalih antimikrobnih lijekova primjenjivao 5-7 dana, danas je kliničkim studijama dokazana terapijska djelotvornost azitromicina u mnogim indikacijama primijenjenog u jednokratnoj dozi. Poluvrijeme od oko 65 h omogućava da terapijski učinak azitromicina traje 7-10 dana. Jednokratna primjena antimikrobnog lijeka omogućava bolju *suradljivost* bolesnika koja je poželjna u svakoj bakterijskoj infekciji. To je pogotovo važno u bolestima gdje se *a priori* očekuje slabija *surad-*

ljivost bilo zbog manje izraženih tegoba, bilo zbog socijalnog i ekonomskog statusa oboljelih ili pak stigme koju bolest nosi. Spolno prenosive bolesti ispunjavaju navedene karakteristike, a osobito to vrijedi za nespecifični uretritis izazvan *Chlamydia trachomatis*.

Određivanje optimalnog načina doziranja antimikrobnih lijekova za krajnji cilj ima klinički učinak lijeka. Za optimalno doziranje antimikrobnog lijeka potrebno je poznavati farmakokinetiku i farmakodinamiku antimikrobnog lijeka. Zanimarivanje bilo farmakokinetike bilo farmakodinamike može značajno kompromitirati inače vrlo djelotvorne lijekove.

Uz dugo poluvrijeme eliminacije azitromicin ispunjava još jedan uvjet bitan za uspješno liječenje infekcija uzrokovanih *Chlamydia trachomatis*. Kako se čitav biološki ciklus *Chlamydiae trachomatis* odvija intracelularno, za eliminaciju je važno ne samo intracelularno prodiranje antimikrobnog lijeka već i dovoljno dugo zadržavanje antimikrobnog lijeka u stani. Za razliku od drugih antimikrobnih lijekova koji također prodiru intracelularno (fluorirani kinoloni, doksiciklin, eritromicin, klaritromicin) azitromicin se intracelularno zadržava dovoljno dugo da kroz čitav biološki ciklus *Chlamydiae trachomatis* intracelularno zadržava djelatne koncentracije (6).

Primjenom jednokratne doze azitromicina od 1500 mg postiže se vršna koncentracija od 1,46 mg/L (7), a ukupna ekspanzija iznosi 13,1 mgxh/L (površina ispod koncentracijske krivulje). Izrazito velik volumen distribucije azitromicina od 89,5 L/kg upućuje na izrazitu kumulaciju intracelularno. Tako u polimorfonuklearima maksimalna je koncentracija 41,1 mg/L (30 puta viša koncentracija negoli u serumu), a površina ispod koncentracijske krivulje za polimorfonukleare je 6447 mgxh/L, što je 500 puta više negoli u serumu. Koncentracija azitromicina u monocitima i limfocitima još je viša, pa je maksimalna koncentracija nakon primjene jednokratne doze 312,7 mg/L, a AUC_{0-24} 20461 mgxh/L.

U liječenju infekcija genitalnog sustava izazvanih *C. trachomatis* doksiciklin i azitromicin smatraju se lijekovima izbora. Stoga je za utvrđivanje mjesta azitromicina zanimljivo pogledati rezultate metaanalize randomiziranih kliničkih studija u kojima je uspoređivana djelotvornost i podnošljivost ovih dvaju antimikrobnih lijekova. Ovom metaanalizom obuhvaćeno je 12 studija od mnogih objavljenih od 1975. do 2001. godine. Kriteriji za uvrštenje studija u analizu bili su: 1) randomizacija, 2) doziranje doksiciklina 2 x 100 mg/dan tijekom 7 dana i azitromicina 1000 mg jednokratno *per os*, 3) muškarci u dobi > 15 godina, 4) evaluacija mikrobiološkog izlječenja nakon završenog liječenja. Na ovaj su način 1.543 bolesnika evaluirana mikrobiološki, a u 2.171 bolesnika evaluirana je podnošljivost. Liječenje je u bolesnika liječenih azitromicinom postignuto u 97%, 98% onih liječenih doksiciklinom. Nuspojave su zabilježene u 25% bolesnika liječenih azitromicinom i 23% liječenih doksiciklinom. Razlika u djelotvornosti i sigurnosti ovih dvaju lijekova nije statistički značajna.

S obzirom na to da je jedan od kriterija za uključivanje studije u metaanalizu bio i primjena doksiciklina u dozi od 2 x

100 mg tijekom 7 dana treba napomenuti realnu mogućnost da u svakodnevnom životu bolesnici ne provedu adekvatnu terapiju doksiciklinom, što nužno vodi manjem terapijskom učinku. Stoga se može na osnovi provedene metaanalize zaključiti da su doksiciklin u dozi od 200 mg tijekom 7 dana i azitromicin u jednokratnoj dozi od 1000 mg jednako djelotvorni u liječenju infekcija genitalnog trakta uzrokovanih *C. trachomatis* uz jednaku učestalost nuspojava. Optimalan režim doziranja doksiciklina, međutim, manje je vjerojatan negoli jednostavan način doziranja azitromicina. Stoga je logičan zaključak da je u liječenju infekcija genitalnog sustava uzrokovanih *C. trachomatis* azitromicin pouzdanija terapijska opcija.

Nažalost dosad objavljene farmakoekonomske studije (8, 9) ne donose konačnu ocjenu isplativosti liječenja infekcija genitalnog sustava uzrokovanih *C. trachomatis*. U obje se zaključuje da je azitromicin isplativiji, no u prvoj je studiji pretpostavka da je efikasnost doksiciklina 93%, a azitromicina 96%, a u drugoj je pretpostavljena djelomična suradljivost pacijenata liječenih doksiciklinom koja se izjednačava s izostankom terapijskog učinka doksiciklina. Na

temelju rezultata metaanalize prva se studija može odbaciti jer je djelotvornost azitromicina i doksiciklina podjednaka, dok je u drugoj neprihvatljiva simplifikacija da loša suradljivost u svakog bolesnika liječenog doksiciklinom znači izostanak učinka.

Zaključak

Djelotvornost azitromicina u liječenju infekcije *C. trachomatis* najbolje potvrđuje preporuka CDC-a prema kojoj nije potrebna provjera je li bolesnik izliječen od infekcije *C. trachomatis* ako je liječenje provedeno azitromicinom ili doksiciklinom. Razlika je jedino u vjerojatnosti da je provedena terapija prema preporuci liječnika. Azitromicinom je to puno vjerojatnije, jednokratna doza od 1000 mg, negoli za doksiciklin, 2 x 100 mg/dan tijekom 7 dana.

Porast rezistencije gonokoka na fluorirane kinolone povećava važnost azitromicina u sindromskom pristupu liječenju spolno prenosivih bolesti.

Literatura

1. DONOVAN B. Sexually transmitted infections other than HIV. *Lancet* 2004;263:545-56.
2. SIMMS I i sur. Pelvic inflammatory disease epidemiology: What do we know and what we need to know? *Sex Trans, Infect* 2000;76:80-7.
3. HONEY E i sur. Cost effectiveness of screening for Chlamydia trachomatis: a review of published studies. *Sex Transm Dis* 2002;78:406-12.
4. LAU CY i sur. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002;29:497-502.
5. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002 CDCP MMWR Resomm Rep 2002 51(RR-6):1-78.
6. AMSDEN G i sur. Serum and WBC pharmacokinetics of 1500 mg azithromycin when given either as a single dose over a 3 day period in healthy volunteers. *J Antimicrob Ther* 2001;47:61-6.
7. VAN BAMBEKE F, TALKENS PM. Macrolides pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:S17-23.
8. MAGID DD i sur. Doxycycline compared with azithromycin for treating women with genital Chlamydia trachomatis infections; an incremental cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:389-99.
9. GENC M i sur. A cost effectiveness analysis of screening, treatments for Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. *Ann Intern Med* 1996;124:1-7.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.
Zavod za kliničku farmakologiju
Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
e-mail adresa: ifran@mef.hr

Primljeno / Received

10. 2. 2009.
February 10, 2009

Priljučeno / Accepted

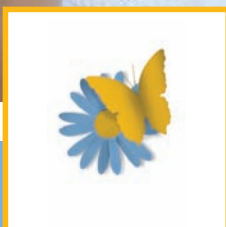
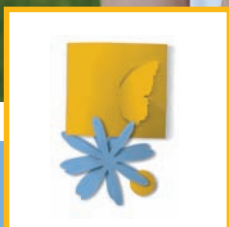
13. 2. 2009.
February 13, 2009

Velafax[®] XL

venlafaksin

Harmonija dvostrukog djelovanja

kapsule 75 mg
kapsule 150 mg



Antidepresivi

Napomena: Sastavni dio ovog promidžbenog materijala predstavlja i sažetak opisa svojstava lijeka za Velafax[®] XL sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima, Narodne novine broj 118/09. Način i mjesto izdavanja: Na recept, u ljekarni. 12-09-VXL-02-NO/64-09/12-10

PLIVA  CNS