

Parenteralna primjena azitromicina



Već niz godina parenteralni oblik azitromicina (500 mg) rabi se u gotovo svakodnevnom liječenju niza infekcija. To se u prvom redu odnosi na primjenu kod teških pneumonija, posebno onih koje zahtijevaju intenzivno liječenje, u kombinaciji s beta-laktamskim antibioticima. Tako je još i danas parenteralni azitromicin lijek prve linije za liječenje domicilnih pneumonija u jedinicama intenzivne medicine.

Dugo vremena već je poznato da neki uzročnici kao što su *Legionella pneumophila* i *Chlamydothyla pneumoniae* mogu uzrokovati vrlo teške pneumonije koje zbog hipoksemije zahtijevaju mehaničku ventilaciju i intenzivno liječenje (1). Osim toga, teške pneumonije mogu u do 20% bolesnika biti polimikrobne etiologije, uzrokovane tipičnim i atipičnim uzročnicima, što varira u pojedinim razdobljima (2). Zbog potrebe djelovanja na atipične uzročnike i legionelu preporučuje se u jedinicama intenzivne medicine kombinirano liječenje, najčešće beta-laktamskim antibiotikom i azitromicinom ili kinolonom. Drugi je razlog tendencija slabijem učinku prilikom monoterapije respiratornim kinolonima (3). Budući da je kod tih bolesnika oralna terapija vrlo nepouzdana zbog disfunkcije gastrointestinalnog sustava, jasno je da su potrebni parenteralni oblici antibiotika koji će djelovati na navedene patogene. Zbog navedenih razloga azitromicin je lijek prve linije za liječenje domicilnih pneumonija u jedinicama intenzivne medicine (4). Navedeno potvrđuje i nedavna analiza primjene antibiotika u bolničkom liječenju pneumonija. Primjena kombinirane terapije azitromicinom i beta-laktamima (najčešće ceftriaksonom porasla je s 3% 2000. godine na 18,5% 2009. godine) (5).

Klinička istraživanja

Kombinacija beta-laktamskog antibiotika i makrolida standardni je pristup liječenju teških pneumonija. Parenteralni oblik azitromicina ispitan je u nekoliko studija, među ostalim i onima provedenim u Hrvatskoj (6). Primijenjen je kao monoterapija ili u kombiniranoj terapiji. Monoterapija azitromicinom uspoređena je s cefuroksimom kao monoterapijom ili u kombinaciji s eritromicinom (7, 8). Osim dokaza podjednake djelotvornosti, monoterapija azitromicinom skraćuje dužinu boravka u bolnici u usporedbi s drugim preporučenim režimima, zbog mogućnosti sekvencijske terapije (prelazak s parenteralne na oralnu primjenu) (6, 9). Nijedan od 10 bolesnika s pneumokoknom pneumonijom rezistentnom na eritromicin nije umro niti je bolest progredirala. Šest od tih bolesnika liječeno je samo azitromicinom.

Kombinacija parenteralnog azitromicina s ceftriaksonom

U našoj jedinici intenzivne medicine kombinacija parenteralnog azitromicina s ceftriaksonom standardni je početni terapijski režim liječenja teške domicilne pneumonije. Azitromicin primjenjujemo u dnevnoj dozi od 500 mg tijekom pet dana. Zbog težine bolesti rijetko je moguće prekinuti parenteralno liječenje i nastaviti liječenje oralno. Iako je ukupna doza viša nego što je to uobičajeno prilikom liječenja drugih infekcija (ukupna doza 2,5 g u odnosu na 1,5 g), nuspojave su rijetke. Najčešće se uočava blaži porast aminotransferaza, ali uzročno-posljedičnu vezu teško je interpretirati kod bolesnika s multiorganskom disfunkcijom. Ne preporučujemo u našim uvjetima monoterapiju azitromicinom u slučaju sumnje na bakteriemiju i sepsu, ali kod blažih oblika monoterapija je moguća. Kombinirana terapija pokazala se učinkovitijom čak i kod pneumokoknih pneumonija praćenih bakteriemijom (10), kao i kod septičkog šoka (11). Zbog toga je kombinacija beta-laktamskog antibiotika i makrolida standardni pristup liječenju teških pneumonija (12).

Imunomodulatorno djelovanje makrolida

U posljednje vrijeme svjedoci smo primjene drugih makrolida u liječenju bolničkih pneumonija izazvanih uzročnicima rezistentnim na makrolid. U takvim situacijama rabi se imunomodulatorno djelovanje makrolida, što je ustanovljeno i za azitromicin (13–15).

Bilo bi korisno provesti slična ispitivanja s azitromicinom u liječenju pneumonija kod mehanički ventiliranih bolesnika. Parenteralna primjena azitromicina moguća je i kod nekih drugih težih infekcija. Djelotvornost mu je jednaka djelotvornosti doksiciklina kod bolesnika s težim kliničkim oblicima *scrub* tifusa i leptospiroze (16, 17). Također se može primijeniti kod infekcija kože i mekih česti te upalnih bolesti male zdjelice. Iako većina ovih infekcija dobro odgovara na oralno uzimanje azitromicina, moguća je primjena i intraveniski. Kombinacija s azitromicinom pokazala se učinkovitijom od kombinacije s doksiciklinom (18).

Imunomodulatorno djelovanje azitromicina rabi se u liječenju niza bolesti. Klinički je najvažniji njegov učinak u liječenju difuznoga panbronhiolitisa (19), a sve su češći i pokušaji liječenja težih kožnih bolesti kao što su rosacea (20) i psorijaza (21). Posebno su zanimljiva iskustva u liječenju cistične fibroze (22). Hoće li se azitromicin primjenjivati i u budućnosti? Prema posljednjim istraživanjima koja su jako usmjerena na imunomodulatorno djelovanje azitromicina, možemo očekivati po-

kušaj njegove daljnje primjene u liječenju sepse u kombinaciji s ostalim antibioticima. Poboljšan učinak više se očekuje od njegova protuupalnog djelovanja negoli od same antibakterijske aktivnosti (23).

LITERATURA

- Kutlesa M, Lepur D, Daković-Rode O, Schoenwald N, Barsić B. Severe late-onset nosocomial pneumonia caused by *Chlamydomydia pneumoniae*. *Acta Clin Croat* 2009;48:179–82.
- Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A i sur. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312–8.
- Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005;128:172–83.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27–72.
- Berger AI, Edelsberg J, Oster G, Huang X, Weber DJ. Patterns of initial antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in u.s. Hospitals, 2000 to 2009. *Am J Med Sci* 2014;347(5):347–56.
- Kuzman I, Daković-Rode O, Oremus M, Banaszak AM. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J Chemother* 2005;17:636–42.
- Vergis EN, Indorf A, File TM Jr. i sur. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:1294–300.
- Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A i sur. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1796–802.
- Feldman RB, Rhew DC, Wong JY, Charles RA, Goetz MB; American Thoracic Society. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 31/2-year experience from a veterans affairs hospital. *Arch Intern Med* 2003;163:1718–26.
- Baddour LM, Yu VL, Klugman KP i sur. International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440–4.
- Kumar A, Zarychanski R, Light B i sur. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38(9):1773–85.
- Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A i sur. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:612–20.
- Inai K, Iwasaki H, Naiki H, Ueda T. Azithromycin reduces tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by modification of stress response and p38 MAPK pathway. *J Chemother* 2009;21:396–402.
- Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S i sur. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;331:104–13.
- Marjanović N, Bosnar M, Michielin F i sur. Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells in vitro. *Pharmacol Res* 2011;63(5):389–97.
- Jang MO, Jang HC, Kim UJ i sur. Outcome of intravenous azithromycin therapy in patients with complicated scrub typhus compared with that of doxycycline therapy using propensity-matched analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1488–93.
- Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C i sur. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3259–63.
- Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MI, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:53–60.
- Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85:36–41.
- Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol* 2008;47:284–8.
- Saxena VN, Dogra J. Long-term oral azithromycin in chronic plaque psoriasis: a controlled trial. *Eur J Dermatol* 2010;20:329–33.
- Valery PC, Morris PS, Byrnes CA i sur. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multi-centre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:610–20.
- Mal P, Dutta K, Bandyopadhyay D, Basu A, Khan R, Bishayi B. Azithromycin in combination with riboflavin decreases the severity of *Staphylococcus aureus* infection induced septic arthritis by modulating the production of free radicals and endogenous cytokines. *Inflamm Res* 2013;62:259–73.