

## Farmakokinetika azitromicina

### *Azithromycin Pharmacokinetics*

Igor Francetić

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Zbog svojih farmakokinetičkih karakteristika azitromicin je različit od ostalih antimikrobnih lijekova. Farmakokinetiku azitromicina karakterizira niska koncentracija u plazmi i visoka i trajna koncentracija u tkivima. Za azitromicin je još karakteristično svojstvo kumulacije koja raste s protokom vremena, što omogućuje primjenu u jednokratnoj dozi ili primjenu tijekom 3 dana uz pouzdan terapijski učinak koji traje i do 10 dana. Stoga se, za razliku od drugih antimikrobnih lijekova, za azitromicin vrijeme primjene i terapijskog učinka značajno razlikuju. Apsorpcija azitromicina nakon peroralne primjene pouzdana je i bioraspoloživost azitromicina kreće se od 35 do 52%. Nakon primjene 500 mg azitromicina per os koncentracija u plazmi je 0,5 µg/ml, a nakon primjene iste doze iv. vršna koncentracija u plazmi je 1,14 µg/ml. Azitromicin se dobro raspodjeljuje u tkiva. Postiže visoke koncentracije intracelularno. Koncentracija u stanici raste kako raste kiselost pa je maksimalna koncentracija azitromicina u lizosomima. Klinički je važno da azitromicin postiže visoke koncentracije u obligatnim ili fakultativnim fagocitima koji su od velikog značenja u liječenju bakterijskih infekcija, osobito onih izazvanih intracelularnim uzročnicima. Zbog niske intrinzične toksičnosti azitromicina tkivna koncentracija i kumulacija nemaju štetnog učinka. Za razliku od makrolida azitromicin ne stimulira niti inhibira mikrosomski sustav jetre pa ne stupa u interakcije karakteristične za makrolide. Kinetske karakteristike azitromicina upozorile su na činjenicu da se vrijednost antimikrobnog lijeka ne može više ocjenjivati na osnovi odnosa koncentracije antimikrobnog lijeka u plazmi i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za uzročnika, već prema odnosu koncentracije u tkivima i MIK-a.

**Ključne riječi:** azitromicin, farmakokinetika, apsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija

**Summary** Pharmacokinetic properties of azithromycin make it different from other antimicrobial agents. Azithromycin pharmacokinetics is characterized by low plasma levels and high and sustained tissue levels. The time-related accumulation is characteristic for azithromycin. This enables a single-dose administration or administration over 3 days, and yields reliable therapeutic effects extending up to 10 days. Therefore, the time of administration and therapeutic effects of azithromycin significantly differ from those of other antimicrobial agents. The absorption of azithromycin following its oral administration is reliable, and its bioavailability is in the range of 35-52%. Its plasma levels are 0.5 µg/ml after oral administration of 500 mg, and its peak plasma levels after intravenous administration of the same dose are 1.14 µg/ml. Azithromycin is well distributed in tissues and reaches high intracellular concentrations. Intracellular concentrations increase with the increase of acidity and therefore, azithromycin reaches maximum concentration in lysosomes. Azithromycin reaches high concentrations in obligate or facultative phagocytes, which are clinically relevant in treatment of bacterial infections, in particular those due to intracellular pathogens. Due to low intrinsic toxicity of azithromycin, tissue concentrations and accumulation have no toxic effects. Unlike macrolides, azithromycin neither stimulates nor inhibits the hepatic microsomal system, nor does it exhibit any interactions characteristic for macrolides. Pharmacokinetic characteristics of azithromycin have indicated that an antimicrobial agent should be valued with regard to the ratio of its tissue concentrations and minimum inhibitory concentrations, rather than the ratio of its plasma levels and minimum inhibitory concentrations.

**Key words:** azithromycin, pharmacokinetics, absorption, distribution, metabolism, elimination

Učinak svakog lijeka pa tako i antimikrobnog osim farmakodinamskih karakteristika ovisi i o farmakokinetici. Farmakokinetika azitromicina značajno se razlikuje od farmakokinetike ostalih antimikrobnih lijekova i upravo zbog toliko različite farmakokinetike način doziranja azitromicina toliko je različit od terapijskog učinka.

Farmakokinetiku azitromicina karakterizira niska koncentracija u plazmi i visoka i trajna koncentracija u tkivima. U prvim kliničkim ispitivanjima azitromicina upravo su ove farmakokinetičke karakteristike bile uzrokom sumnji i

dvojbi o terapijskoj vrijednosti azitromicina. Do pojave azitromicina vrijednost se antimikrobnog lijeka procjenjivala prema omjeru koncentracije antimikrobnog lijeka u plazmi i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za određenog uzročnika. Poštujući ovaj kriterij za ocjenu vrijednosti, azitromicin bi se mogao ocijeniti kao bezvrijedan s obzirom na niske koncentracije u plazmi. Nakon primjene 500 mg azitromicina per os (1) maksimalna koncentracija u plazmi kreće se oko 0,5 µg/mL, što je niže od MIK za najvažnije uzročnike. Tek je dobar klinički učinak azitromicina u

liječenju bakterijskih infekcija upozorio na potrebu da se vrijednost antimikrobnog lijeka treba procjenjivati prema drugim kinetskim parametrima kao što su koncentracija u tkivima, intracelularna koncentracija, zadržavanje u pojedinim tkivima i prostorima te supcelularnim strukturama.

Apsorpcija azitromicina iz gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primjene brza je i apsolutna bioraspoloživost azitromicina kreće se između 35%-52%. Za ovakvu bioraspoloživost azitromicina odgovorna je nepotpuna apsorpcija iz gastrointestinalnog sustava, a ne razgradnja u kiselom mediju želuca ili fenomen prvog prolaza kroz jetru. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon peroralne primjene bilo u obliku tableta ili sirupa postiže se za oko 2 sata, a iznosi 5 µg/mL nakon primjene u dozi od 500 mg.

Stabilne koncentracije u plazmi održavaju se nakon primjene 500 mg prvog dana, a zatim 250 mg azitromicina sljedeća 4 dana. Vršne koncentracije kreću se oko 4,1 µg/mL 3,2 sata nakon primjene (2) (tablica 1).

Tablica 1. Farmakokinetički parametri azitromicina

FK parametri	500 mg per os
$C_{maks}$ (µg/mL)	0,4
AUC <sub>0-24</sub> mg·h/L	236
$T_{1/2}$ <sub>0-24</sub> (h)	10-14
$T_{1/2}$ <sub>24-75</sub> (h)	35-40
Ekskrecija urinom	10%-15%
$T_{1/2}$ <sub>tkiva</sub> (dani)	2-4
VD (L/kg)	31-33
$Cl_{pl}$ (mL/min)	630
P <sub>vezani</sub> %	7-52

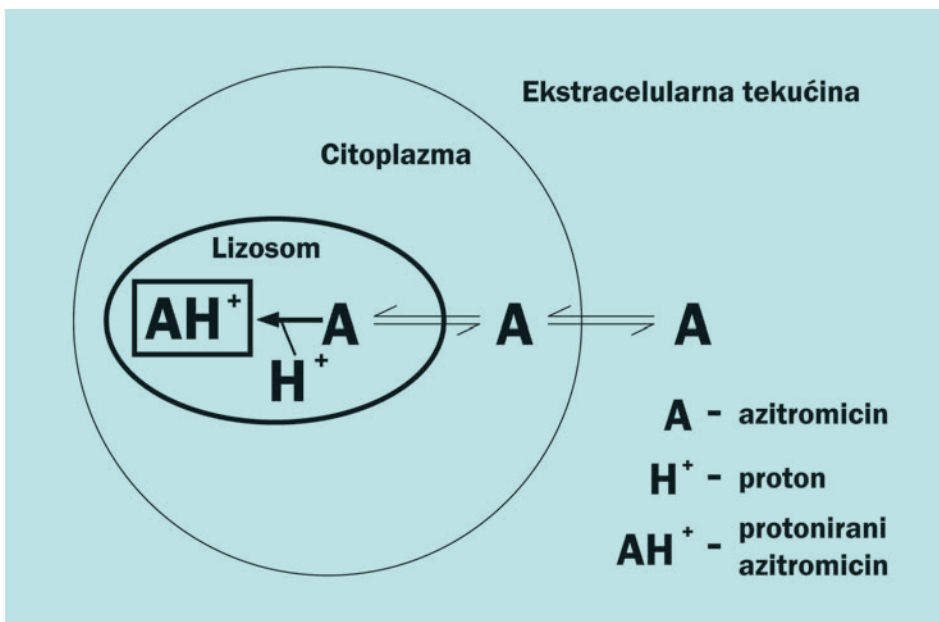
U djece primjenom azitromicina u obliku sirupa 10 mg/kg tjelesne težine prvoga dana, a zatim 5 mg/kg preostala 4 dana koncentracije u plazmi su oko 0,38 µg/mL. U mlađe djece dobi od 7,5 mjeseci do 5 godina vršne su koncentracije nakon primjene jednakih doza nešto niže i kreću se od 0,21 do 0,22 µg/mL.

Nakon intravenske primjene 500 mg azitromicina postiže se vršna koncentracija od 1,14 µg/mL, a prosječna koncentracija u plazmi pada na 0,2 µg/mL. Ponovljenom primjenom jednake doze tijekom 5 dana dolazi do akumulacije azitromicina i vršna koncentracija je 8% viša, a površina ispod koncentracijske krivulje povećana je za 60% (3).

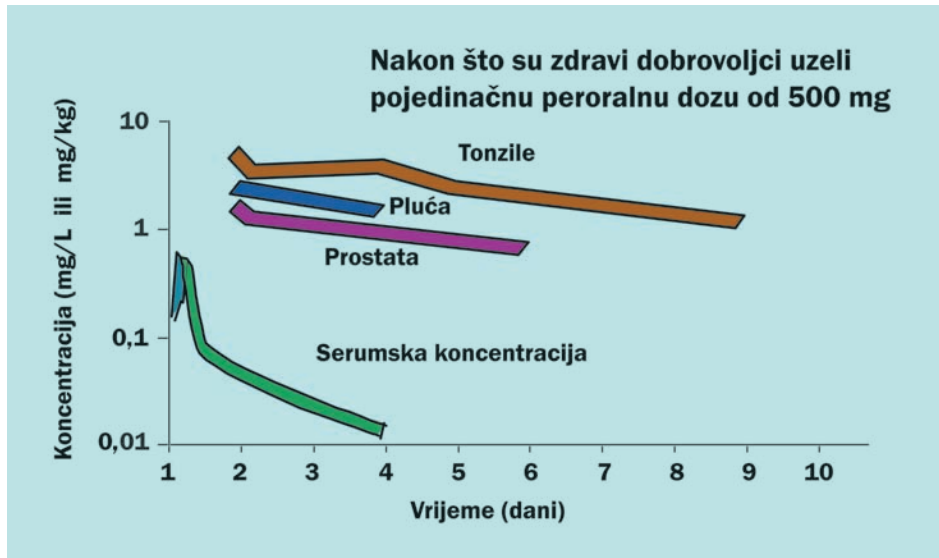
Hrana ne utječe bitno na sveukupnu apsorpciju azitromicina primijenjenog u obliku tableta ili sirupa. No, istodobno uzimanje hrane i azitromicina povisuje vršnu koncentraciju azitromicina i do 40%. Ovaj utjecaj hrane na ubrzanu apsorpciju azitromicina traje maksimalno 3 h.

Azitromicin se raspodjeljuje u gotovo sva tkiva i tjelesne tekućine. Zbog bazičnosti azitromicina nakuplja se intracelularno, u kiselom mediju lizosoma (slika 1). Za tkivnu distribuciju azitromicina i intracelularno nakupljanje odgovorna je kemijska struktura azitromicina kod koje je u laktoski prsten umetnut metilirani dušik (slika 2). Azitromicin vrlo brzo ulazi u stanice i kako raste kiselost pojedinih staničnih prostora tako je koncentracija azitromicina viša i zahvaljujući većoj disocijaciji, dolazi do tzv. "ion trappinga" s konačno najvišom koncentracijom u lizosomima (4).

Omjer intracelularne prema ekstracelularnoj koncentraciji ovisi o vremenu. Nakon 1 sat koncentracija azitromicina intracelularno i do 30 puta je viša od ekstracelularne, a zahvaljujući kumulaciji i "ion trapping" fenomenu, u 24 sata ovaj je omjer intracelularne prema ekstracelularnoj koncentraciji i do 200. Za klinički učinak azitromicina od posebne je važnosti da se koncentrira u fagocitima, uključujući polimorfonukleare, monocite, makrofage i fibroblaste. Intracelularne koncentracije azitromicina u fagocitima



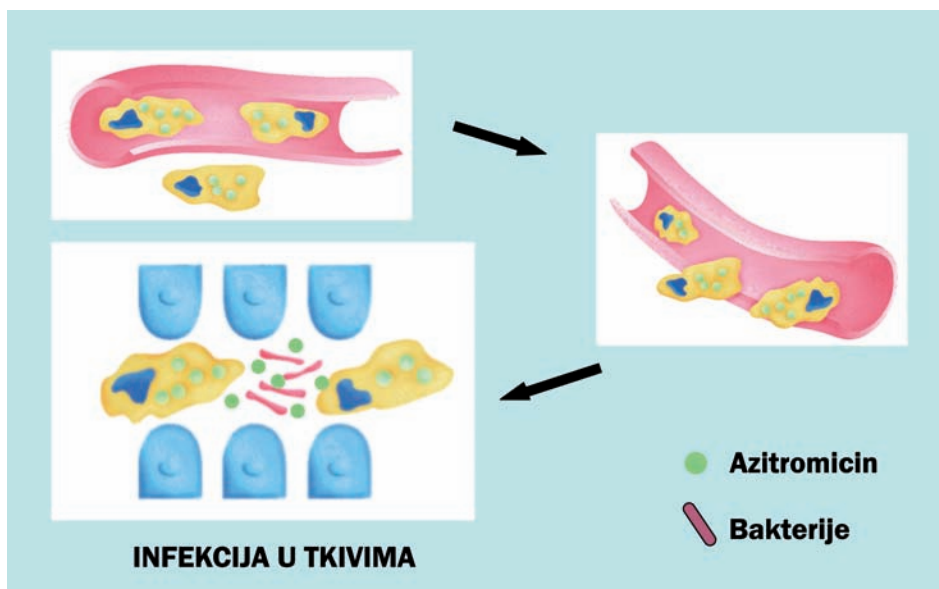
Slika 1. Azitromicin - lokalizacija unutar lizosoma



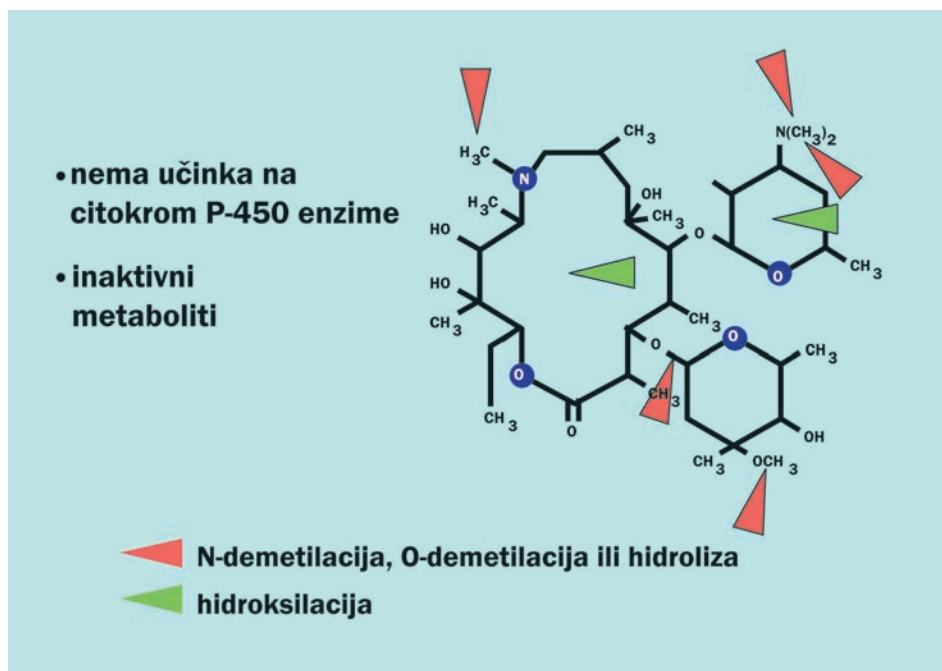
Slika 2. Azitromicin - koncentracija u tkivima

održavaju se duže negoli je to slučaj s makrolidima. Tako je koncentracija azitromicina u polimorfonuklearima čovjeka nakon 24-satne ekspozicije *in vitro* 10 x viša negoli eritromicina. Nakon ekspozicije *in vivo* u dozi od 1200 mg azitromicina koncentracija u leukocitima dostiže 250 µg/mL, a koncentracija u stanju ravnoteže u leukocitima je 140 µg/mL. Šezdeset sati nakon primjene u dozi od 1200 mg koncentracija u leukocitima još je uvijek 32 µg/mL (5). Ovakva celularna kinetika azitromicina u leukocitima uz već spomenutu intrinzičnu tkivnu distribuciju pridonosi postizanju izuzetno visokih koncentracija na mjestu upale (slika 3). Postupno otpuštanje azitromicina iz fagocita ubrzano je pri kontaktu fagocita i uzročnika infekcije, dok fibroblasti služe kao rezervoar azitromicina koji se postupno otpušta i transportira fagocitima na mjesto upale. Svojedobno pretpostavljeni štetni učinak visokih koncentracija azitromicina na funkciju fagocita nije dokazan i nema kliničkih reperkusija.

Kao posljedica brze tkivne raspodjele azitromicina i intracelularne kumulacije, koncentracije azitromicina 10-100 x su više u pojedinim tkivima negoli u plazmi. Ove su razlike još izraženije pri ponovljenoj primjeni azitromicina nakon nekoliko dana, a posljedica su kumulacije azitromicina (3). Azitromicin se eliminira stolicom uglavnom nepromijenjen. Uz ekskreciju preko žuči važna je i transintestinalna ekskrecija. Tek 10% azitromicina u nepromijenjenju obliku izluči se mokraćom. Prepoznato je 10 metabolita azitromicina koji nastaju uglavnom N-demetilacijom i O-demetilacijom te hidrolizom (slika 4). Ni jedan od metabolita nije aktivan – nema antibakterijski učinak. Za razliku od makrolida, azitromicin ne inhibira niti stimulira citokrom P-450, što znači da ne stupa u interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju ovim enzimatskim sustavom (6, 7). Zbog eliminacije azitromicina uglavnom stolicom, zanemarive biotransformacije i malog udjela renalne eliminacije modifikacija doze nije potrebna ni u hepatalnoj ni u renalnoj insuficijenciji.



Slika 3. Azitromicin - transport fagocitima



Slika 4. Azitromicin - metabolizam

## Kliničke reperkusije farmakokinetike azitromicina

Ocjena vrijednosti antimikrobnog lijeka u liječenju bakterijskih infekcija očito ovisi o omjeru koncentracije u tkivima i MK-a za uzročnika infekcije (izuzetak sepsa) (slika 5). Tkivna distribucija i celularna kinetika čine azitromicin posebno učinkovitim u liječenju infekcija izazvanih osjetljivim obligatnim ili fakultativnim intracelularnim uzročnicima. Prosječna koncentracija azitromicina u većini tkiva nakon primjene jednokratne doze od 500 mg *per os* kreće se od 1 do 9 µg/g.

Tablica 2. Koncentracije azitromicina nakon primjene 500 mg *per os* u µg/g (8, 9)

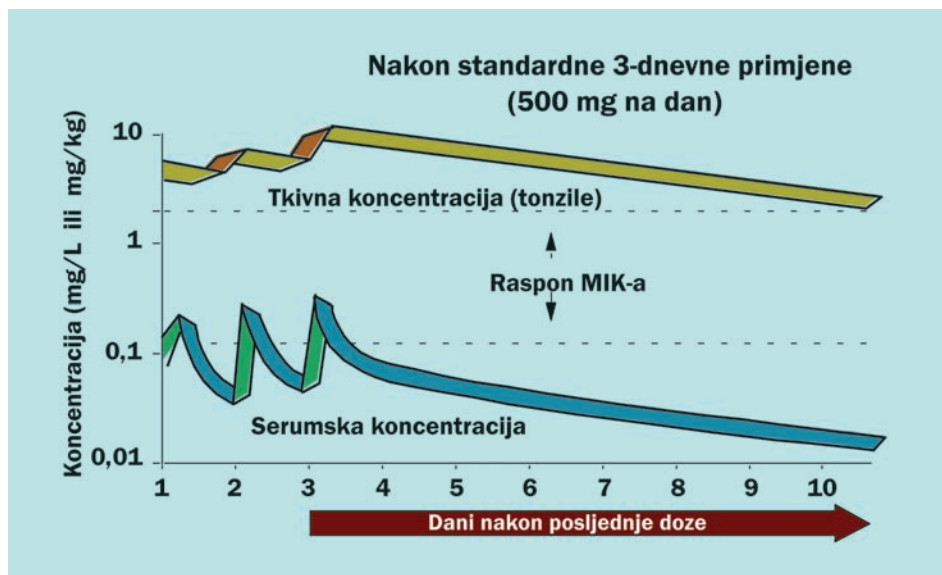
Tonzile	4,5	Bubreg	>1
Pluća	4	Mokraćni mjehur	>1
Tekućina sinusa (akutna upala)	2,33	Epididimis	1,5
Tekućina sinusa (kronična upala)	0,38	CST	0,01
Želudac	4	Srednje uho (virusna upala)	3,0
Prostata	2,54	Srednje uho (bakterijska upala)	9,43
Cerviks	2,8	Plazma	0,4
Salpinks	3,3		
Ovarij	2,8		
Koža	0,8		

Iz tablice 2. vidljiv je doprinos dodatnoga transportnog sustava leukocitima u akutnoj upali (8, 9). Uočljiva je značajna razlika u koncentraciji azitromicina u tekućini sinusa u akutnoj upali (2,33 µg/g) prema kroničnoj upali (0,38 µg/g).

Dobra tkivna distribucija i intracelularna koncentracija azitromicina čini ga lijekom izbora u liječenju infekcija uzrokovanih obligatnim intracelularnim uzročnicima kao što su *C. trachomatis* ili *C. pneumoniae*, *Legionella*, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *M. avium complex*. Azitromicin je, dakle, lijek izbora u liječenju ne-specifičnog uretritisa izazvanog *C. trachomatis*, atipične pneumonije izazvane *Chlamidophilom pneumoniae* ili *Legionellom* (10-12), bolesti mačjeg ogreba (uzročnik *Bartonella henselae*), konjunktivitisa izazvanog *C. trachomatis* (13), šankroida (*Haemophilus ducreyi*) i u liječenju i profilaksi infekcije uzrokovane *M. avium* kompleksom.

Azitromicin je alternativa ciprofloksacinu i eritromicinu kod djece u liječenju enteritisa uzrokovanog *Campylobacterom jejuni* osim u dijelovima svijeta gdje je prisutna rezistencija (Hrvatska to nije) (14). Azitromicin je korisna zamjena za ciprofloksacin i u liječenju šigeloze, osobito u djece i trudnica, skupina u kojih je primjena kinolona neprihvatljiva. U navedenim infekcijama uz dobar učinak na uzročnike važnu ulogu ima i farmakokinetika azitromicina, odnosno postizanje adekvatnih koncentracija kroz dovoljno dugo vrijeme u stanici ili tkivu gdje se upalni proces zbiva.

No, farmakokinetičkim karakteristikama bi se mogao objasniti slabiji klinički učinak npr. u eradikaciji infekcije s *H. pylori* koji se nalazi na površini sluznice, a ne intracelularno. U studiji C. Blandizzija i suradnika mjerena je koncentracija azitromicina u želudacnoj mukozi nakon jednokratne oralne doze (2,3-4,6 mg/kg) i ponavljane oralne primjene



Slika 5. Azitromicin -  
projicirane serum-  
ske i tkivne kon-  
centracije

(18,5-24,6 mg/kg). Autori sugeriraju da se nakon postizanja visokih koncentracija u želučanoj mukozi azitromicin redistribuira iz mukoznog tkiva u želučani sok te predlažu nove studije u ovoj indikaciji koje bi potvrdile njegovu učinkovitost (15).

## Zaključak

Jedinstvena farmakokinetika azitromicina upotpunila je razumijevanje patofizioloških zbivanja u toku infekcije. Na primjeru azitromicina najuvjerljivije je prepoznata važnost kako globalne tako i celularne kinetike antimikrobnih lijekova. Farmakokinetičke karakteristike azitromicina objašnjavaju neočekivano dobar klinički učinak u infekcijama uzrokovanim intracelularnim uzročnicima.

## Literatura

1. SCHENTAG JJ i sur. Tissue-directed pharmacokinetics. *Am J Med* 1991;93:5S-11S.
2. PISCITELLI S i sur. Clarithromycin and azithromycin: New macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992;11:137-52.
3. BALLOW CH i sur. Azithromycin: The first azalide antibiotic. *Ann Pharmacother* 1992;26:1253-61.
4. Van BAMBEKE i sur. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Antimicrob Agents* 2001;18:S17-S25.
5. AMSDEN GW i sur. Serum and WBC pharmacokinetics of 1500 mg of azithromycin when given either as a single dose or over 3 day period in healthy volunteers. *J Antimicrob Agents* 2001;47:61-6.
6. AMSDEN GW. Macrolides versus azalides: A drug interaction update. *Ann Pharmacother* 1995;29:906-17.
7. PENTI P i sur. A pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokin* 1992;23:106-31.
8. KNOH K. Gynecological tissue levels of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:364-8.
9. LeBEL i sur. Prostatic fluid and ejaculate penetration of single 1 g dose azithromycin. Abstract No 201, II ICMASC, 1994:43.
10. STOUT JE i sur. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682-7.
11. FIELDS BS i sur. *Legionella* and Legionnaires' disease. *Clin Microb Rev* 2002;315:506-26.
12. KUZMAN I i sur. Azithromycin for treatment of community acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. *Scand J Infect Dis* 1995;27:503-5.
13. TABBARA KF i sur. Single dose azithromycin in the treatment of trachoma. *Ophthalmology* 1996;103:842-6.
14. KUCHNER RA i sur. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter enteritis*. *Clin Infect Dis* 1995;21:536-54.
15. BLANDIZZI C i sur. Gastric mucosal distribution and clinical efficacy of azithromycin in patients with *H. pylori* related gastritis. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:75-82.

### Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

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

### Primljeno / Received

6. 4. 2009.  
 April 6, 2009

### Prihvaćeno / Accepted

18. 4. 2009.  
 April 18, 2009