

## SİNÜZİTTE AZİTROMİSİN İLE AMOKSİSİLİN-KLAVULANİK ASİT ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI\*

Gülten TANYER, Hasan AKSÜT, Yıldız DALLAR,  
Ayşe SERDAROĞLU, Filiz Şen ADIM

### ÖZET

Rastgele iki gruba ayrılmış akut sinüzitli hastalardan 36'sına 3 gün süre ile günde tek doz 10 mg/kg/gün azitromisin, 28'ine ise 10 gün süre ile günde 3 defaya bölülmüş 20-40 mg/kg/gün amoksisilin-klavulanik asit verilerek iki ilacın etkinliği karşılaştırılmıştır. Azitromisin ve amoksisilin-klavulanik asit gruplarında klinik olarak tam iyileşme sırasıyla % 83 ve % 82, kısmi iyileşme % 11 ve % 11, radyolojik tamamen düzelleme % 31 ve % 46, bulgularда azalma % 39 ve % 29 olarak bulunmuştur. İki grupta da ilaç iyi tolere edilmiş, azitromisin grubunda 2, amoksisilin-klavulanik asit grubunda 1 hastada tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen hafif-orta şiddette gastrointestinal sisteme ait yan etkiler görülmüştür.

Sonuç olarak akut sinüzit tedavisinde 3 gün süre ile günde tek doz azitromisin tedavisinin, 10 gün süre ile günde 3 doz amoksisilin-klavulanik asit tedavisine etkinlik, güvenilirlik ve tolerans yönünden eşdeğer olduğu saptanmıştır.

### SUMMARY

*Comparison of efficacy of azithromycin and amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of sinusitis.*

Patients with acute sinusitis were randomly divided into two groups and 36 patients were treated by daily single dose of 10 mg/kg/day azithromycin for 3 days, and 28 patients by tid 20-40 mg/kg/day amoxicillin-clavulanic acid for 10 days. In azithromycin and amoxicillin-clavulanic acid groups, percentages of complete clinical recovery were 83 % and 82 %, partial recovery were 11 % and 11 %, total radiological improvement were 31 % and 46 %, partial radiological improvement were 39 % and 29 %, respectively. Both drugs were well-tolerated by patients and mild or moderate gastrointestinal disorders were observed only in 2 patients in azithromycin, and in 1 patient in amoxicillin-clavulanic acid groups, without necessitating quitting of the treatment.

It is concluded that daily one dose azithromycin treatment for 3 days is as efficient, safe and tolerable as daily three doses of amoxicillin-clavulanic acid treatment for 10 days, in acute sinusitis.

\* 10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (6-9 Haziran 1995, Antalya).

S.B. Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Cebeci, Ankara.

## GİRİŞ

Azitromisin, eritromisin ile kimyasal olarak benzerlik gösterir, fakat mikrobiyolojik ve farmakokinetik açıdan çok farklıdır. Aglikon halkasının dokuzuncu pozisyonuna metilenmiş nitrojen grubunun ilavesi, aside dayanıklılığı (3) ve biyoyararlanımı çok arttırmıştır (4).

Azitromisin, stafilocoklar, streptokoklar, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* ve diğer hızlı üreyen pirojenik bakterilere karşı güçlü etkinlidir (1, 2, 6, 8).

Farmakokinetik özellikleri sayesinde, azitromisin, yüksek intraselüler ve doku konsantrasyonlarına rağmen, düşük serum konsantrasyonları sağlar. Fagositer hücreler azitromisini alır ve infeksiyon bölgesine götürür. Bu da infeksiyon bölgesinde ilaç konsantrasyonunu arttırır (5). Azitromisinin farmakokinetik profili sayesinde doku konsantrasyonları, serum konsantrasyonlarının 100 katını aşar (4). Pik doku konsantrasyonları 1-9 mg/kg'dır ve yarılanma ömrü 2-4 gündür. Akut ya da kronik sinüzitli hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalarla sivisi ya da dokusunda yüksek seviyede azitromisin olduğu gösterilmiştir. Doz sonrası ilaç seviyesi dört gün süre ile yüksek kalır. Bu durum, akut sinüzitlerde, kronik olanlara kıyasla daha belirgindir. Bu da ilacın akut inflamasyonlu dokulara daha iyi taşındığını gösterir (10).

Çalışmamızda, sinüzitli hastalarda üç günlük günde tek doz 10 mg/kg azitromisin tedavisi ile; 10 günlük, günde 3 dozda 20-40 mg/kg amoksisin-klavulanik asit tedavisi klinik olarak etkinlik, güvenilirlik, tolerans ve radyolojik sonuçlar yönünden karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, yaşıları 2-14 arasında olan, maksiller ya da frontal sinüzitin klinik bulgularını gösteren hastalar alınmış, makrolidlere ya da penisiline bilinen bir aşırı duyarlılığı ya da intoleransı olanlar, kronik sinüzit öyküsü olanlar, kistik fibrozis, kronik diyaliz gibi ilaç emilimini engelleyecek bir barsak hastalığı olanlar, hastalık başlangıcından iki hafta öncesine kadar başka bir antimikrobiyal tedavi alanlar, ergotamin, karbamazepin ya da digital alan hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Rastgele iki gruba ayrılan 64 hastadan günde tek doz 10 mg/kg azitromisin ile 3 gün tedavi edilen 36'sının 14'ü kız, 22'si erkekti ve yaş ortalaması  $8.6 \pm 2.5$ , yaş sınırları 2-14 idi. 3 doza bölünerek günde 20-40 mg/kg amoksisin-klavulanik asitle 10 gün tedavi edilen 28 hastanın ise 9'u kız, 19'u erkekti ve yaş ortalaması  $8.5 \pm 3.7$ , yaş sınırları 2-14 idi.

Hastalığın tanısında, takibinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde frontal ya da maksiller sinüs hassasiyeti ve ağrısı, baş ağrısı, pürülen nazal akıntı, mide bulantısı, öksürük gibi belirti ve bulgular kullanılmıştır. Hastaların tedaviye cevabı, tedavinin 10. gününde klinik ve radyolojik yönden değerlendirilmiştir. Klinik cevap tam iyileşme, kısmi iyileşme ya da iyileşmemeye olarak belirlenmiştir. Tam iyileşme, tüm şikayet ve bulguların düzeltmesi; kısmi iyileşme, şikayet ve bulguların azalması ama tam düzeltme olmaması; iyileşmemeye ise, belirgin hiçbir değişiklik olmaması ya da kötüleşme olması şeklinde değerlendirilmiştir. Radyolojik cevap ise tamamen düzeltme, radyolojik bulgularda azalma, radyolojik bulguların devamı şeklinde değerlendirilmiştir. Laboratuvar tetkiki olarak, tedavinin başlangıcında ve 10.

gününde tam idrar tahlili, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, kırmızı küre, trombosit sayıları, periferik yayma değerlerine bakılmıştır. Belirtilen yan etkiler, tedavinin başlangıcında olmayan, ancak tedavinin bitiminde beliren şikayetlerdi.

## BULGULAR

Azitromisin verilen 36 hastada ve amoksisilin-klavulanik asit verilen 28 hastada başlangıç demografik özellikleri tablo 1'de, tedavi sonrası klinik ve radyolojik cevap ve yan etkiler tablo 2'de gösterilmiştir. Sonuçlar, klinik ve radyolojik yönden birbirine çok yakın bulunmuştur. Üç günlük azitromisin tedavisi sonunda klinik olarak tam iyileşme % 83, kısmi iyileşme % 11, başarısızlık % 6 olarak; 10 günlük amoksisilin-klavulanik asit tedavisi sonrası ise tam iyileşme % 82, kısmi, iyileşme % 11, başarısızlık oranı % 7 olarak bulunmuştur. Azitromisin tedavisinin 10. gününde radyolojik cevap yönünden tamamen düzelleme % 31, bulgularda azalma % 39, bulguların devamı % 31 olarak; amoksisilin-klavulanik asit tedavisi sonunda ise tamamen düzelleme % 46, bulgularda azalma % 29, bulguların devamı % 25 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Azitromisin grubunda 36 hastadan ikisinde (% 6), amoksisilin-klavulanik asit grubunda 28 hastadan birinde (% 4) gastrointestinal sisteme ait hafif-orta şiddette yan etki gözlenmiştir. Bu yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Tablo 1. Akut maksiller sinüziti olan, rastgele seçilmiş hastaların başlangıç demografik özellikleri.

Özellik	Azitromisin	Amoksisilin-klavulanik asit
Hasta sayısı	36	28
Kız/erkek	14/22	9/19
Yaş (yıl)	8.6±2.5	8.5±3.7
Yaş sınırı (yıl)	2-14	2-14
Yaş grupları (yıl)		
2-4 yaş	2	4
5-9 yaş	22	13
10-14 yaş	12	11

Tablo 2. Tedavinin 10. gününde klinik ve radyolojik cevap ve yan etkilerin değerlendirilmesi.

	Azitromisin (n:36)		Amoksisilin-klavulanik asit (n:28)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<b>Klinik cevap*</b>				
Tam iyileşme	30	(83)	23	(82)
Kısmi iyileşme	4	(11)	3	(11)
Başarısızlık	2	( 6)	2	( 7)
<b>Radyolojik cevap*</b>				
Tamamen düzelleme	11	(31)	13	(46)
Bulgularda azalma	14	(39)	8	(29)
Bulguların devamı	11	(31)	7	(25)
<b>Yan etkiler*</b>				
GSİ'e ait	2	( 6)	1	( 4)
Diğer	0		0	

\* İki grup arasındaki fark  $p>0.05$ .

## TARTIŞMA

Sinüzitte standart antibiyotik tedavileri, infeksiyon bölgesine yalnızca minimal ya da orta dereceli penetrasyon gösterir ve önemli derecede ve yeterli sürede doku konsantrasyonu sağlanmaz. Azitromisin farmakokinetik özelliği sayesinde infeksiyon bölgesine fagositler ile taşınır. Bu sayede serum konsantrasyonu düşük iken, akut inflamasyonlu bölgede yüksek konsantrasyonda bulunur (1, 5, 6, 10). Doku konsantrasyonu, serum konsantrasyonunun 10 ile 100 katına ulaşabilir. Serum yarılanma süresi 68 saatdir. Tedavi sırasında ve tedaviyi takiben beş ile on gün boyunca etkin doku konsantrasyonları sağlar (4). Çok sayıda Gram pozitif ve Gram negatif organizmaya karşı etkili olan azitromisinin özellikle solunum yolu infeksiyonlarında sık rastlanılan patojenler olan *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* ve *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı da oldukça etkilidir (3, 10). Azitromisinin *Streptococcus pyogenes* için minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) 0.03/0.1 mg/L, MIC<sub>90</sub> değeri ise 0.121 mg/L'dir (6). Oral yolla 500 mg tek doz azitromisin verilmesinden sonra uzun süre doku konsantrasyonları, solunum yolu patojenleri için MIC üzerinde olduğu gibi (2), günde bir kezlik beş gün süre ile verilen azitromisinin akut sinüzit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (11). Bu kısa süreli antibiyotik tedavisi hasta uyumunu artırır.

Çalışmamızda klinik ve radyolojik bulgularına dayanılarak akut bakteriyel sinüzit tanısının konulduğu olgularda azitromisin ile amoksilin-klavulanik asit tedavisinin klinik ve radyolojik olarak etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre azitromisin sinüzit tedavisinde üç gün, günde tek doz verildiğinde etkilidir ve on günlük amoksilin-klavulanik asit tedavisi ile kıyaslandığında klinik ve radyolojik yönden eşdeğerdir. Yan etki yönünden anlamlı bir fark yoktur. Ayrıca, kullanım kolaylığı yönünden hastanın uyumunu artırarak tedavide kolaylık sağlar. Etiyolojik ajanın belirlenemediği, sadece klinik ve radyolojik bulgulara göre tanı konulan sinüzit olgularında etkili ve güvenilir bir antibiyotiktir. Hasta uyumunu artırdığından, ayaktan tedavi edilen hastalarda tavsiye edilebilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Bakal N, Nakata M C: The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin and roxithromycin, *Ann Pharmacother* 26: 46 (1992).
- 2- Fernandes P B, Hardy D J: Comparative in vitro potencies of nine new macrolides, *Drugs Exp Clin Res* 7: 445 (1988).
- 3- Fiese E F, Steffen S H: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A):39 (1990).
- 4- Foulds G, Shepard R M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 73 (1990).
- 5- Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, Newborg M F: In vitro and in vivo uptake of azithromycin by phagocytic cells, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277 (1989).
- 6- Hardy D J, Hensey D M, Beyer J M, Vojtko C, Mc Donald E J, Fernandes P B: Comparative in vitro activities of new 14-, 15- and 16-membered macrolides, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1419 (1988).
- 7- Karma P, Pukander J, Penttila M: Azithromycin concentrations in sinus fluid and mucosa after oral administration (abstract), *Sixth International Congress On Infectious Diseases*, Montreal (1990).

- 8- Kirst H A, Sides G D: New directions for macrolide antibiotics: structural modifications and in vitro activity, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1413 (1989).
- 9- Neu H C, Chin N X, Saha G L, Labthavikul P: Comparative in vitro activity of the new oral macrolide azithromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 541 (1988).
- 10- Pukander J, Karma P, Penttila M: Azithromycin concentrations in sinus fluid and mucosa after oral azithromycin, *7th Mediterranean Congress of Chemotherapy* (abstract), Barcelona (1990).

azithromycin has been shown to have a long half-life of 48 hours and a slow rate of elimination. This may explain the high concentrations found in the sputum and sinus mucosa. The results of our study show that azithromycin is a promising drug for the treatment of chronic sinusitis. Further studies are needed to evaluate its efficacy in this disease.