

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Tadeusz Płusa

Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

Antybiotykoterapia w zakażeniach układu oddechowego

Antibiotic therapy in respiratory tract infections

Streszczenie

Współczesna antybiotykoterapia zakażeń układu oddechowego oparta jest na badaniach klinicznych i analizach wieloośrodkowych. Formułowane zalecenia uwzględniają dostępne antybiotyki i ich skuteczność mikrobiologiczną. Przy wyborze antybiotyku należy wziąć pod uwagę jego cechy farmakokinetyczne, w tym minimalne stężenie hamujące, oraz stopień penetracji do dróg oddechowych i miąższu płucnego. Znaczne różnice w tym zakresie jednoznacznie wskazują na zasadność dokonywanego wyboru, co przekłada się na skuteczność prowadzonego leczenia. Ponieważ coraz częściej przyczyną zakażeń układu oddechowego są bakterie atypowe, istotną cechą podawanego antybiotyku jest jego zdolność do wnikania do wnętrza komórki, gdzie te bakterie się namnażają. Z kolei zdolność niektórych bakterii, np. *Pseudomonas aeruginosa*, do tworzenia biofilmu w znacznym stopniu utrudnia proces leczenia, bowiem większość antybiotyków nie ma zdolności przenikania do tej struktury. Powyższe przesłanki wskazują na przewagę makrolidów i fluorochinolonów w kontrolowaniu zakażenia w układzie oddechowym. Leczenie chorych z objawami zakażenia układu oddechowego azytromycyną podawaną wziewnie w postaci mikrocząsteczek okazało się skuteczniejsze w porównaniu z innymi konwencjonalnymi terapiami.

Słowa kluczowe

zakażenia, układ oddechowy, antybiotyki, azytromycyna

Abstract

Modern antibiotic therapy of respiratory infections is based on clinical trials and multicentre analyses. The recommendations that have been made take into account the available antibiotics and their microbiological efficacy. The choice of antibiotic should also take into account its pharmacokinetic characteristics, including the minimum inhibitory concentration and the degree of penetration into the airways and pulmonary parenchyma. Significant differences in this area clearly indicate the reasonableness of the choice made, which translates into the effectiveness of the treatment. Because more and more often the cause of respiratory infections are atypical bacteria, an important feature of the administered antibiotic is its ability to penetrate inside the cell, where these bacteria multiply. In turn, the ability of some bacteria, e.g. *Pseudomonas aeruginosa*, to biofilm to a large extent hinders the treatment process, because most antibiotics do not have the ability to penetrate this structure. The above premises indicate the predominance of macrolides and fluoroquinolones in controlling the infection in the respiratory system. The treatment of patients with symptoms of respiratory infections by inhaled administration of azithromycin in the form of microparticles proved to be effective in comparison to other conventional therapies.

Key words

infections, respiratory tract, antibiotics, azithromycin

Wstęp

Racjonalna antybiotykoterapia, opracowana na podstawie analiz prowadzonych badań, uwzględnia bezpośredni efekt leczenia, wpływ na florę bakteryjną chorego i środowisko oraz ochronne działanie na powstawanie oporności bakteryjnej. Z kolei antybiotykoterapia celowana, wdrażana po zdefiniowaniu czynnika etiologicznego zakażenia, uwzględnia ocenę jego wrażliwości na antybiotyki oraz ich farmakokinetykę [1].

Dane pochodzące z Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów wykazują, że wrażliwość *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki jest zróżnicowana: na penicylinę 67%, na amoksylicynę 94%, na cefuroksym 73%, na ceftriakson 88%, na makrolidy 72%, na kotrimoksazol 70% i na doksycylinę 70% [1]. Taka sytuacja wymaga zachowania szczególnej ostrożności i rozważa klinicznej przy podejmowaniu decyzji o podaniu i wyborze antybiotyku, aby odsetek opornych szczepów się nie zwiększał.

Światowa Organizacja Zdrowia na podstawie badań wieloośrodkowych ustaliła zasady racjonalnej antybiotykoterapii. Przed podaniem antybiotyku konieczne jest uwzględnienie wieku chorego, stopnia zaawansowania przewlekłej choroby i współistnienia chorób towarzyszących. W każdym przypadku należy rozważyć zasadność hospitalizacji chorego, a przy nasilonych i burzliwych objawach – kwalifikację do intensywnej opieki medycznej [2, 3].

Patogeny w zakażeniach układu oddechowego

Ostre zakażenia układu oddechowego stanowią istotną przyczynę zaostrzeń chorób przewlekłych. W większości przypadków patogenami są wirusy: *respiratory syncytial virus* (RSV) – 37%, *adenoviruses* (AdV) – 25%, *rhinoviruses* (hRV) – 19%, *bocavirus* (hBoV) – 19%, *human meta-pneumovirus* (hMPV) – 10%, oraz bakterie atypowe (*Mycoplasma pneumoniae* – 10%) [4]. Często obserwuje się zakażenia mieszane, co utrudnia postępowanie lecznicze.

U chorych z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc – przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i astmą – przyczyną zaostrzeń są zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi (*Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*), a także bakteriami atypowymi (*Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae*) [5]. Szczególnie trudne do kontrolowania są zakażenia wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na POChP [6].

Zewnątrzszpitalne zapalenia płuc najczęściej wywoływane są przez *Streptococcus pneumoniae* (20–26%) oraz coraz częściej przez bakterie atypowe (5–25%) i patogeny wirusowe (5–18%) [7]. Z kolei w zewnątrzszpitalnym zachłystowym zapaleniu płuc stwierdza się zakażenia pałeczkami Gram-ujemnymi (*Prevotella*, *Bacteroides* spp., *Melaninogenica*) i beztlenowymi ziarenkowcami Gram-dodatnimi [8]. Zakażenia wywołane przez *Staphylococcus aureus*, a zwłaszcza przez szczepy metycylinooporne (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA), są odpowiedzialne za zapalenia wewnątrzszpitalne [9]. W ostatnim okresie obserwujemy, nie tylko w Polsce, lawinowo rozwijające się zakażenia wewnątrzszpitalne wywołane przez *Klebsiella pneumoniae* szczep New Delhi, który charakteryzuje się opornością na większość dostępnych antybiotyków [10, 11].

Penetracja antybiotyków do układu oddechowego

Skuteczność stosowanej antybiotykoterapii w zakażeniach układu oddechowego zależy bezpośrednio od końcowego stężenia leku osiąganego w miejscu reakcji zapalnej [12]. Z tego też powodu coraz częściej określa się stężenia antybiotyku, uwzględniając wpływ wielu różnych czynników na jego przechodzenie do tkanek i płynów (tab. 1) [13].

Wewnątrzkomórkowa kumulacja antybiotyku

Zakażenia wywołane przez bakterie penetrujące do wnętrza komórki stanowią narastający problem terapeutyczny. Z tego powodu znajomość charakterystyki antybiotyku może być pomocna w jego wyborze. Należy podkreślić, że istotne znaczenie dla farmakokinetyki antybiotyków ma ich hydro- i lipofilność. Antybiotyki hydrofilne – β -laktamy i aminoglikozydy – osiągają w płynach pozakomórkowych płuc takie same stężenie jak w surowicy [14], natomiast antybiotyki lipofilne – fluorochinolony i makrolidy – mają wyższe stężenia w tkankach niż w surowicy [12]. Makrofagi odgrywają zasadniczą rolę w zakażeniach patogenami wewnątrzkomórkowymi (*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), mimo że neutrofile stanowią dominującą pulę komórek aktywnie uczestniczących w zakażeniu [12]. Z tego też powodu określanie stężenia antybiotyku wewnątrz komórki może mieć istotne znaczenie w kontrolowaniu tego procesu. Pomocna jest także technika bronchofibroskopowa, umożliwiająca pozyskiwanie cennego materiału do

Tabela 1. Czynniki wpływające na transport antybiotyku do tkanek i płynów, wg [12, 13]

Uszkodzenie narządów i układów pogarszające farmakokinetykę	<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność wątroby • niewydolność nerek • choroby układu krążenia • ciężkie choroby układu oddechowego • niewydolność wielonarządowa leczona na oddziale intensywnej opieki medycznej
Miejsce zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia atypowe (patogeny wewnątrzkomórkowe) • nacieki mięszkowe • zakażenia wewnątrzoskrzelowe • stopień nasilenia zakażenia • uraz mechaniczny z krwawieniem lub włóknieniem • nadmierna ilość wydzieliny oskrzelowej (uszkodzenie układu śluzowo-rzęskowego) • wiązanie lub inaktywacja antybiotyku w zależności od stężenia białka, kwasów nukleinowych, mukopolisacharydów i barier komórkowych • wartość pH w tchawicy
Kumulacja lub eliminacja antybiotyku	<ul style="list-style-type: none"> • kumulacja we wnętrzu komórek lub w błonie śluzowej • reabsorpcja przez barierę krew–oskrzele • mechaniczne usuwanie (kaszel, ruch rzęsek) • inaktywacja miejscowa wytwarzania β-laktamaz

badania mikrobiologicznego i komórkowego z poszczególnych odcinków drzewa oskrzelowego [15]. Stężenia antybiotyków we wnętrzu fagocytów są zależne od stopnia nasilenia stanu zapalnego w drogach oddechowych. Udokumentowano ponadto, że antybiotyki wykazujące wysoką kumulację wewnątrzkomórkową *in vitro* osiągają także wysokie stężenia w błonie śluzowej oskrzeli (tab. 2) [12].

Nie wszystkie antybiotyki mają zdolność penetracji i kumulacji we wnętrzu komórki. β-laktamy docierają do wnętrza fagocytów, ale nie mają zdolności kumulacji, co jest wyjaśniane ich niskim, kwaśnym pH [16]. Z kolei aminoglikozydy bardzo słabo przechodzą przez błonę komórkową i są przechwytywane na drodze endocytozy [12]. Makrolidy i linkozamidy doskonale kumulują się we wnętrzu fagocytów [12, 17], głównie w lizosomach, ponieważ tam pH jest maksymalnie niskie. Stężenia uzyskiwane przez azytromycynę są ponad 23-krotnie wyższe, a przez klarytromycynę – ponad 70-krotnie wyższe w makrofagach niż w surowicy [15]. Podobnie fluorochinolony osiągają wysokie stężenia w fagocytach, a w tym lewofloksacylina ponad 8-krotnie wyższe [12], a moksyflokscacylina ponad 50-krotnie wyższe niż w surowicy [12, 16, 17].

Penetracja antybiotyków do mięszu płucnego

Stężenia większości antybiotyków w mięszu płucnym są znamienne wyższe niż w wydzielinie oskrzelowej, co jest związane z faktem, że płuca mają bardzo bogate unaczynienie, które sprzyja dobrej penetracji leku. Na stężenie antybiotyków w mięszu płucnym wpływa ponadto stosowana dawka i droga podania [18]. Wykazano, że stężenia cefalosporyn po podaniu doustnym są znamienne niższe w mięszu płucnym niż po podaniu parenteralnym [19]. Stężenia makrolidów i fluorochinolonów są natomiast wyższe w mięszu płucnym niż w surowicy, co wynika z ich zdolności szybkiego przechodzenia do tkanek i wnętrza komórek fagocytujących [12]. Szczególnie wysoki stopień penetracji osiągają azytromycyna i dirytromycyna (tab. 3) [19].

Wartości minimalnego stężenia hamującego antybiotyków

Przy wyborze antybiotyku istotne znaczenie ma wartość jego minimalnego stężenia hamującego (*minimal inhibitory concentration* – MIC) wobec danego patogenu (tab. 4) [20]. Zbliżone wartości ana-

Tabela 2. Przechodzenie antybiotyków do wnętrza komórki [12]

Grupa antybiotyków	Penetracja	Kumulacja	Umiejscowienie	Uwalnianie
aminoglikozydy	bardzo wolna (dni)	bardzo wolna	liposomy	bardzo wolne (tygodnie)
β-laktamy	ograniczona	brak	cytozol	szybkie
fluorochinolony	szybka	4–8-krotna	fagosomy, liposomy	szybkie (minuty)
makrolidy	wolna (1–2 godz.)	bardzo duża (ponad 100-krotna)	liposomy (> 90%)	powolne (dni)

lizowanych danych wskazują na dużą przydatność makrolidów w kontrolowaniu zakażeń bakteryjnych toczących się w obrębie układu oddechowego.

Wybór antybiotyku do leczenia zakażenia w układzie oddechowym

Podejmując decyzje o rozpoczęciu leczenia antybiotykami w zakażeniach układu oddechowego, poza spektrum działania przeciwbakteryjnego należy uwzględnić przedstawione powyżej cechy farmakokinetyczne.

W zakażeniach układu oddechowego, w których rozpoznanie poparte jest objawami klinicznymi, ale bez wyniku badania bakteriologicznego płwociny, należy stosować antybiotykoterapię empiryczną – amoksycylinę (z kwasem klawulanowym). W dalszej kolejności należy uwzględnić cefalosporyny II generacji oraz fluorochinolony [21, 22]. Powinno się rozważyć także miejscowe podawanie antybiotyków, np. drogą wziewną, szczególnie gdy zakażenie występuje u chorych z przewlekłymi patologiami dróg oddechowych [21, 23].

W zaostrzeniach POChP spowodowanych zakażeniem bakteryjnym zaleca się podawanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym w przypadku zakażenia wywołanego przez bakterie Gram-ujemne, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* lub makrolidu u chorych z objawami uczulenia na β -laktamy oraz w przypadku podejrzenia zakażenia bakteriami atypowymi. Wykazano wysoką skuteczność azytromycyny w analizie porównawczej w odniesieniu do amoksycyliny w zakażeniach *Haemophilus influenzae* [24]. Cefalosporyny i fluorochinolony zalecane są w przypadku obecności *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Legionella pneumophila* [3]. Za skutecznością tego typu postępowania przemawiają liczne badania wielośrodkowe [3, 8],

Tabela 3. Stopień penetracji antybiotyków do mięszu płucnego [12, 19, 20]

Antybiotyk	Dawka, droga podania	Penetracja w mięszu w stosunku do surowicy (%)
amoksycylina	1 g, <i>i.v.</i>	60–80
karbenicylina	20 g, <i>i.v.</i>	35–58
imipenem	1 g, <i>i.v.</i>	14
cefuroksym	750 mg, <i>i.v.</i>	89
cefotaksym	2 g, <i>i.v.</i>	12–30
gentamycyna	5 mg/kg, <i>i.m.</i>	120
tobramycyna	1,7 mg/kg, <i>i.v.</i>	100–150
amikacyna	500 mg, <i>i.v.</i>	45–54
erytromycyna	1 g, <i>p.o.</i>	300
klarytromycyna	500 mg, <i>p.o.</i>	690
azytromycyna	500 mg, <i>p.o.</i>	200–2000
dirytromycyna	250 mg, <i>p.o.</i>	2000–3000
spiramycyna	3 g, <i>p.o.</i>	800
ciprofloksacyna	750 mg, <i>p.o.</i>	275
ofloksacyna	200 mg, <i>p.o.</i>	2350
doksycyklina	100 mg, <i>p.o.</i>	190–840
klindamycyna	500 mg, <i>p.o.</i>	100
wankomycyna	1 g, <i>i.v.</i>	245

i.v. – dożylnie, *i.m.* – domięśniowo, *p.o.* – doustnie

jednakże w ciężkiej postaci legionelozy leczenie powinno być bardziej agresywne [8].

U chorych na POChP z zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* zaleca się w monoterapii podawanie cefazydymu, cefepimu, penicyliny aktywnej wobec *Pseudomonas* z inhibitorem lub karbapenemem, a w leczeniu skojarzonym należy uwzględnić amoksycylinę z kwasem klawulanowym wraz z cy-

Tabela 4. Wartości MIC (mg/l) wybranych bakterii w stosunku do makrolidów [20]

Patogen	Azytromycyna	Erytromycyna	Roksytromycyna	Spiramycyna	Telitromycyna
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25–1	0,1–1	0,5–2	0,25–1	0,12–0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03–0,1	0,01–0,25	0,06–0,25	0,1–2	0,01–0,06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,03–0,25	0,01–0,25	0,01–4	–	0,004–0,06
<i>Escherichia faecalis</i>	0,5	0,5–4	0,5–8	2–4	–
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,01–0,06	0,03–1	0,03–2	–	0,03–0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25–2	0,5–8	0,5–16	2–8	0,5–4
<i>Escherichia coli</i>	0,5–2	8–32	R	32	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R	R	R
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5–16	0,1–16	0,25–64	–	–

MIC – minimalne stężenie hamujące

profloksacyną lub ceftriakson/cefotaksym z cyprofloksacyną [1]. Podejmowane są próby podawania tym chorym antybiotyków drogą wziewną (kolistyna, tobramycyna) w kombinacji z antybiotykami podawanymi doustnie (cyprofloksacyna) [25, 26]. Opublikowane dane wskazują na możliwość stosowania w postaci wziewnej aztreonamu w nowej formulacji u chorych z postępującym włóknieniem płuc zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* [27]. W ciężkich zakażeniach dróg oddechowych wywołanych przez ten i inne patogeny telitromycyna jest równie skuteczna [28].

Chorzy na zewnątrzszpitalne (ambulatoryjne) zapalenie płuc (*community-acquired pneumonia* – CAP) w dobrym stanie klinicznym mogą być leczeni ambulatoryjnie, gdy objawy wskazują jednoznacznie, że choroba została wywołana przez drobnoustroje typowe [29]. Najczęstszym patogenem odpowiedzialnym za zewnątrzszpitalne zapalenia płuc jest *Streptococcus pneumoniae*, dlatego należy w pierwszej kolejności stosować antybiotyki o tym spektrum działania. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami należy rozważyć podanie antybiotyku stosownie do stanu chorego (tab. 5). Leczenie powinno trwać ok. 7 dni lub do ok. 3 dni od uzyskania stabilizacji klinicznej [1]. Gdy objawy nie wskazują jednoznacznie, że zewnątrzszpitalne zapalenie płuc zostało wywołane przez drobnoustroje typowe, i istnieje możliwość współzakażenia bakteriami atypowymi, należy do leczenia dołączyć makrolid [1]. Na podstawie danych farmakokinetycznych zalecane jest w tych

przypadkach stosowanie azytromycyny lub klarytromycyny [21]. W przypadkach o ciężkim przebiegu zaleca się stosowanie dożylnie cefotaksymu w dawce 1–2 g trzy razy w ciągu doby lub ceftriaksonu w dawce 1–2 g raz na dobę w zależności od stanu chorego. Alternatywnie należy rozważyć podanie azytromycyny w jednorazowej dawce 500 mg (doustnie lub dożylnie) i kontynuowanie leczenia w dawce 250–500 mg przez kolejne 4 dni, a także stosowanie linezolidu z moksyflokscyną lub lewofloksacyną. Możliwe jest ponadto podawanie w monoterapii doustnie lewofloksacyny 750 mg/dobę lub moksyflokscyny 400 mg/dobę przez 7–10 dni. W wyjątkowych przypadkach można łączyć makrolidy z β -laktamami oraz fluorochinolony z glikopeptydami [1].

W atypowym (śródmiażdżowym) zapaleniu płuc zaleca się stosowanie makrolidu w leczeniu początkowym lub alternatywnie – fluorochinolonu (tab. 6) [1]. W szczególnie ciężkich przypadkach podejrzenia zakażenia *Legionella pneumophila* konieczna jest hospitalizacja i wdrożenie długotrwałego (3–6 tygodni) leczenia makrolidem lub fluorochinolonom [1, 21, 30, 31].

Leczenie zewnątrzszpitalnego zachłystowego zapalenia płuc uwzględnia działanie antybiotyku na pałeczki Gram-ujemne, *Prevotella*, *Bacteroides* spp. *melaninogenica*, beztlenowe ziarenkowce Gram-dodatnie, *Streptococcus* spp. Według rekomendacji należy rozważyć bardziej intensywną antybiotykoterapię (tab. 7) [1].

Tabela 5. Rekomendacje leczenia chorych na zewnątrzszpitalne zapalenie płuc [1]

Stan chorego	Etap leczenia	Zalecane antybiotyki	
		Zakażenie bakteriami typowymi	Zakażenie bakteriami atypowymi
lekki i średnio ciężki	leczenie początkowe (doustnie)	amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym, lub makrolid (azytromycyna)	+ makrolid (azytromycyna lub klarytromycyna)
	leczenie alternatywne	cefuroksym lub makrolid (azytromycyna)	+ makrolid (azytromycyna lub klarytromycyna)
ciężki		ceftriakson lub cefotaksym	+ makrolid (azytromycyna lub klarytromycyna)

Tabela 6. Zalecane antybiotyki w leczeniu chorych na zewnątrzszpitalne zapalenie płuc wywołane przez bakterie atypowe [1]

Leczenie	Antybiotyk	
	Zakażenie bakteriami atypowymi	Zakażenie <i>Legionella pneumophila</i>
początkowe	makrolid (azytromycyna lub klarytromycyna)	makrolid (azytromycyna, klarytromycyna) ± ryfampicyna
alternatywne	fluorochinolon (lewofloksacyna, moksyflokscyna) lub doksycyklina	fluorochinolon (lewofloksacyna, moksyflokscyna)

Nowe możliwości kontrolowania zapalenia w układzie oddechowym

Skuteczność leczenia chorych z objawami zakażenia układu oddechowego, mimo wprowadzenia nowych antybiotyków, jest nadal niepełna, bowiem umieralność z powodu zapalenia płuc wciąż pozostaje znaczna [32, 33]. W przebiegu ciężkiego zapalenia płuc dochodzi bowiem do dużego zwiększenia stężeń cytokin zapalnych, co prowadzi do uszkodzenia mięszu płucnego i istotnej dysfunkcji oddechowej [34, 35]. Dodatkowo zmniejszona odpowiedź przeciwzapalna u chorych starszych pogarsza sytuację obronną organizmu [36]. Podejmowane leczenie dotychczas nie umożliwiło pełnej kontroli zapalenia płuc [37].

Wydawało się, że kojarzenie antybiotyków z glikokortykosteroidami da korzystny efekt kliniczny [38, 39], bo połączenie działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidu z działaniem immunomodulującym makrolidu powinno dawać efekt wzmacniający reakcję obronną. Ponadto makrolidy kumulują się wewnątrz komórki fagocytycznej i kontrolują tam proces zapalny poprzez hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych [40]. Czy wobec tego można oczekiwać wzmocnienia odpowiedzi przeciwzapalnej w przebiegu zewnątrzszpitalnego zapalenia płuc leczonego makrolidem i glikokortykosteroidem? W prowadzonym badaniu wykazano, że podawanie makrolidów i glikokortykosteroidów chorym na ciężkie zewnątrzszpitalne zapalenie płuc powodowało zmniejszenie stężeń biomarkerów zapalenia, takich jak IL-6 i IL-8, w materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego [41]. U chorych leczonych w ten sposób było znacznie mniej rehospitalizacji niż u otrzymujących β -laktam w monoterapii [42]. Ponadto wskaźnik nieskuteczności leczenia w ciężkim zewnątrzszpitalnym zapaleniu płuc obniżył się z 35% do 13% [37, 39], co wskazuje na celowość takiego postępowania, ale wymaga dalszych ocen klinicznych [36]. Wprowadzenie solitromycyny, która łączy działanie makrolidu i glikokortykosteroidu, spowoduje przełom w terapii zapalenia płuc [43].

Próby łączenia makrolidów z innymi antybiotykami były podejmowane w badaniach klinicznych w ciężkich zapaleniach płuc [44, 45]. Porównanie efektów monoterapii z antybiotykoterapią łączoną (makrolidy, β -laktamy, fluorochinolony) było przedmiotem metaanalizy 50 badań klinicznych. Wykazano, że monoterapia była odpowiedzialna za większą umieralność chorych na zapalenie płuc, przy czym stosowanie tylko β -laktamów wiązało

Tabela 7. Zalecane antybiotyki w leczeniu chorych na zachłystowe zewnątrzszpitalne zapalenie płuc [1]

Leczenie	Antybiotyk
początkowe	amoksycylina/ampicylina + kwas klawulanowy (pozajelitowo)
alternatywne	klindamycyna lub penicylina + metronidazol

się z większą umieralnością niż leczenie łączone β -laktamem i makrolidem. Nie ujawniono natomiast istotnej różnicy w wielkości wskaźnika umieralności przy porównaniu skuteczności fluorochinolonów z łączoną terapią β -laktamem i makrolidem. Dane powyższe sugerują korzystny wpływ makrolidu na proces leczenia chorych na zewnątrzszpitalne zapalenie płuc [46].

Porównanie skuteczności makrolidów i fluorochinolonów z terapią łączoną z β -laktamami zostało przeprowadzone u 4809 chorych na zewnątrzszpitalne zapalenie płuc. W wyniku analizy wykazano, że porównywane terapie nie różniły się pod względem wpływu na umieralność chorych, natomiast fluorochinolony dawały mniej niepowodzeń terapeutycznych niż połączenie makrolidu z β -laktamem. Ponadto wg tej analizy leczenie makrolidem z β -laktamem oraz fluorochinolonem z β -laktamem nie było skuteczniejsze niż stosowanie w monoterapii fluorochinolonu oddechowego, co stanowi końcowy wniosek badania [47].

Z kolei ocena skuteczności leczenia azytromycyną (177 hospitalizowanych) i lewofloksacyną (175 hospitalizowanych) chorych na legionellozę nie wykazała istotnych różnic w odniesieniu do czasu uzyskania stabilizacji i długości hospitalizacji. Daje to podstawy do równoważnego stosowania obu preparatów [48].

Azytromycyna w połączeniach z innymi antybiotykami była przedmiotem analizy klinicznej u 1834 chorych na zewnątrzszpitalne zapalenie płuc o ciężkim przebiegu, która wskazała na nowe możliwości łączenia antybiotyków, ze szczególnym uwzględnieniem azytromycyny. W badanej populacji 1248 chorych stosowano monoterapię z uwzględnieniem penicylin (933 chorych), cefalosporyn (223 chorych), karbapenemów (25 chorych), fluorochinolonów (49 chorych), azytromycyny (12 chorych) i tetracyklin (3 chorych). W grupie 586 chorych poddanych terapii łączonej z azytromycyną podawano penicyliny (199 chorych), cefalosporyny (163 chorych), karbapenemy (7 chorych) i fluorochinolony (8 chorych). Azytromycynę podawano doustnie 500 mg/dobę

przez 3 dni u 182 chorych, 2 g/dobę w jednorazowej dawce u 159 chorych, a także dożylnie 500 mg/dobę u 32 chorych. Spośród fluorochinolonów u 87 chorych zastosowano pazufloksacyne. Na podstawie przeprowadzonej analizy z wykorzystaniem czterech skal oceny stopnia nasilenia zmian zapalnych stwierdzono, że stosowanie azytromycyny zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z β -laktamami znamienne zmniejszało 30-dniowy okres umieralności w porównaniu z innymi połączeniami antybiotykowymi, co także przekładało się na redukcję łącznego kosztu leczenia [49].

Azytromycyna podawana w mikrocząsteczkach do dróg oddechowych stanowi nową opcję terapeutyczną, która uwzględnia fakt, że przyczyną przewlekłego zapalenia w drogach oddechowych i mięszu płucnym jest obecność bakterii oraz tworzenie biofilmu [50]. Aby sformować mikrocząsteczkę zawierającą antybiotyk, konieczne było wykorzystanie odpowiedniego nośnika, którym okazała się diketopiperazyna fumarylowa (FDKP), wcześniej wykorzystywana do wziewnego podawania rekombinowanej insuliny [50, 51]. Ma ona dwie grupy karboksylowe i ulega samoistnemu rozkładowi pod wpływem kwaśnego środowiska ($\text{pH} < 5$), tworząc mikrocząsteczki z ujemnym potencjałem powierzchniowym [52]. Małe cząsteczki i białka lecznicze z dodatnim ładunkiem w kwaśnym środowisku są adsorbowane na powierzchni mikrocząstek FDKP na drodze interakcji elektrostatycznych, a następnie suchy proszek z mikrocząsteczkami leku może być inhalowany do dróg oddechowych. Tam w środowisku obojętnym mikrocząsteczki FDKP ulegają rozpuszczeniu i uwalniają dostarczoną azytromycynę. Diketopiperazyna fumarylowa jest wydalana przez nerki w niezmiennionej postaci [52]. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że po podaniu do tchawicy mikrocząsteczkowej azytromycyny efekt terapeutyczny był lepszy, bo antybiotyk dłużej przebywał w miejscu toczącego się zakażenia, a jego stężenie było ponad 4-krotnie większe niż po podaniu dożylnym i ponad 70-krotnie większe niż po podaniu do żołądka. Takie stężenie azytromycyny utrzymywało się w mięszu płucnym ponad 24 godziny [53]. Uzyskane obserwacje wskazują na możliwość zwiększenia skuteczności leczenia zapalenia płuc przy wykorzystaniu mikrocząsteczkowej azytromycyny podawanej wziewnie do dróg oddechowych.

Podsumowanie

Kontrolowanie zakażeń w obrębie układu oddechowego wymaga uwzględnienia szeregu me-

chanizmów przeciwzapalnych, które znajdują się w spektrum działania nowych generacji antybiotyków. Jednym z nich jest azytromycyna, która poza działaniem bakteriostatycznym wykazuje szereg aktywności przeciwzapalnych i immunomodulacyjnych, co jest pomocne w skutecznym likwidowaniu toczącego się procesu zapalnego w drogach oddechowych i w mięszu płucnym. Poszukiwania nowych możliwości zwiększenia skuteczności antybiotykoterapii w zakażeniach układu oddechowego uwzględniają podawanie antybiotyków, np. azytromycyny, drogą wziewną, a także łączenie antybiotyków z glikokortykosteroidami. Przedstawiane terapie wymagają dalszych ocen klinicznych, ale wskazują właściwą drogę poszukiwań.

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2016.
- Trevino S, Ross D. Bacteremia and sepsis. W: Textbook of diagnostic microbiology. Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G (red.). Saunders, Elsevier, St. Lois 2007; 995-1009.
- Valencia M, Cavalcanti M, Torres A. The bacteriology of severe community-acquired pneumonia and the choice of appropriate empiric therapy. W: Severe pneumonia. Niederman MS (red.). Taylor & Francis, London, New York 2005; 81-108.
- Bezerra PGM, Britto MCA, Correia JB i wsp. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. PLoS One 2011; 6: e18928.
- Hammerschlag MR. Antibiotic susceptibility and treatment of Chlamydia pneumoniae infections. W: Chlamydia pneumoniae infection and disease. Friedman H, Yamamoto Y, Bendinelli M (red.). Kulwer Academic/ Plenum Publishers, New York, Boston 2004; 45-56.
- Choi J, Oh IY, Lee YS i wsp. Pseudomonas aeruginosa infection increases the readmission rate of COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 3077-3083.
- Julián-Jiménez A, Valero IA, López AB i wsp. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. Rev Esp Quimioter 2018; 31: 186-202.
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia: defining the patient at risk of severe illness and the role of mortality prediction models in patient management. W: Severe pneumonia. Niederman MS (red.). Taylor & Francis, London, New York 2005; 59-80.
- Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: vancomycin and linezolid. Curr Med Res Opin 2010; 26: 571-588.

10. Chew KL, Lin RTP, Teo JWP. Klebsiella pneumoniae in Singapore: hypervirulent infections and the carbapenemase threat. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 515-521.
11. Plusa T, Kłodzińska A, Komarzyńska A i wsp. Zakażenia Klebsiella pneumoniae NDM – opis przypadków. *Int Rev Alergol Clin Immunol Family Med* 2015; 21: 161-165.
12. Cazzola M, D'Amato G, Matera MG. Intrapulmonary penetration of antimicrobials and implications in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur Respir Mon* 2004; 9: 13-44.
13. Honeybourne D. Antibiotic penetration in the respiratory tract and implications for the selection of antimicrobial therapy. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 170-174.
14. Cox AL, Meewis JM, Horton R. Penetration into lung tissue after intravenous administration of amoxicillin/clavulante. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. B): 87-91.
15. Patel KB, Xuan D, Tessier PR i wsp. Comparison of bronchopulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2375-2379.
16. Rodvold KA, Danziger LH, Gotfried MH. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of levofloxacin and azithromycin in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2450-2457.
17. Tulkens PM. Intracellular distribution and activity of antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 100-106.
18. Khor SP, Bozigian H, Mayersohn M. Potential error in the measurement of tissue to blood distribution coefficients in physiological pharmacokinetic modeling. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 486-490.
19. Danesi R, Lupetti A, Barbara C i wsp. Comparative distribution of azithromycin in lung tissue of patients given oral daily doses of 500 and 1000 mg. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 939-945.
20. Bryskier A, Agouridas C, Chantot JE. Structure and activity. W: *The new macrolides, azalides, and streptogramins*. Neu HC, Young LS, Zinner SH (red.). Marcel Dekker, New York 1993; 3-11.
21. Plusa T. Makrolidy w zakażeniach układu oddechowego. Medpress, Warszawa 2007.
22. Notter RH, Finkelstein JN, Holm BA. Introduction to lung injury. W: *Lung Injury. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy*. Notter RH, Finkelstein JN, Holm BA. (red.). Taylor & Francis, London, New York 2005; 1-18.
23. Plusa T. Wpływ aerozoli na organizm. W: *Postępy w aerzoloterapii*. Plusa T (red.). Medpress, Warszawa 1996; 27-31.
24. Panpanich R, Lertrakarnnon P, Laopaiboon MN. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001954.
25. Herrmann G, Yang L, Wu H i wsp. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 2010; 202: 1585-1592.
26. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD004197.
27. Hand WL, Boozer RM, King-Thompson NL. Antibiotic uptake by alveolar macrophages of smokers. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 42-45.
28. Togami K, Chono S, Seki T i wsp. Aerosol-based efficient delivery of telithromycin, a ketolide antimicrobial agent, to lung epithelial lining fluid and alveolar macrophages for treatment of respiratory infections. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36: 861-866.
29. Gotfried NH. Clarithromycin (Biaxin) extended-release tablet: a therapeutic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1: 9-20.
30. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004; 24: 171-181.
31. Blasi F. The pathogenesis of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004; 13: 80-84.
32. Fine MJ, Smith MA, Carson CA i wsp. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-141.
33. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA i wsp. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest* 2008; 133: 610-617.
34. Dark D. Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1991; 91/suppl.3A: 31S-35S.
35. Ramirez P, Ferrer M, Marti V i wsp. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2011; 39: 2211-2217.
36. Salluh JIF, Soares M, Povoia P. Corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: the path we choose depends on where we want to get. *Critical Care* 2011; 15: 1-2.
37. Ceccato A, Cilloniz C, Ranzani OT i wsp. Treatment with macrolides and glucocorticosteroids in severe community-acquired pneumonia: A post-hoc exploratory analysis of a randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12: e0178022.
38. Blum CA, Nigro N, Briel M i wsp. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015; 385: 1511-1518.
39. Torres A, Sibila O, Ferrer M i wsp. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 677-686.
40. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS i wsp. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 1: biological mechanisms. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2011; 81: 67-74.
41. Lorenzo MJ, Moret I, Sarria B i wsp. Lung inflammatory pattern and antibiotic treatment in pneumonia. *Respir Res* 2015; 16: 15-20.
42. Wirz SA, Blum CA, Schuetz P i wsp. Pathogen- and antibiotic-specific effects of prednisone in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2016; 48: 1150-1159.
43. Donald BJ, Surani S, Deol HS i wsp. Spotlight on solithromycin in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 3559-3566.
44. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT i wsp. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012; 55: 371-380.
45. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ i wsp. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA* 2014; 311: 2199-2208.

46. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Apiranthiti KN i wsp. The dilemma of monotherapy or combination therapy in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2017; 47: doi: 10.1111/eci.12845.
47. Raz-Pasteur A, Shasha D, Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 242-248.
48. Garcia-Vidal C, Sanchez-Rodriguez I, Simonetti AF i wsp. Levofloxacin versus azithromycin for treating legionella pneumonia: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 653-658.
49. Ito A, Ishida T, Tokumasu H i wsp. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 78.
50. Vidal JE, Ludewick HP, Kunkel RM i wsp. The LuxS-dependent quorum-sensing system regulates early biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae* strain D39. *Infect Immun* 2011; 79: 4050-4060.
51. Kaur N, Zhou B, Breitbeil F i wsp. A delineation of diketopiperazine self-assembly processes: understanding the molecular events involved in $N\epsilon$ -(fumaroyl)diketopiperazine of L-Lys (FDKP) interactions. *Mol Pharm* 2008; 5: 294-315.
52. Potocka E, Cassidy JP, Haworth P i wsp. Pharmacokinetic characterization of the novel pulmonary delivery excipient fumaryl diketopiperazine. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1164-1173.
53. Wang Q, Mi G, Hickey D i wsp. Azithromycin-loaded respirable microparticles for targeted pulmonary delivery for the treatment of pneumonia. *Biomaterials* 2018; 160: 107-123.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Tadeusz Płusa
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego
ul. Świeradowska 43
02-662 Warszawa
tel.: 515 444 999
e-mail: respir48@gmail.com