

Septic complications are the most frequent and potentially lethal complications among patients treated for tumours. These kind of complications are very frequent especially among patients treated due to upper digestive tract cancers (surgical or multiapproach treatment). Respiratory tract infection, including pneumonia, is third most frequent of all infections occurring among patients undergoing surgical treatment. It is not proved that antibiotics are effective in prevention of respiratory tract septic complications. In patients with septic pulmonary complications great clinical and pharmacoeconomical importance is rational therapy with antibiotics. Azithromycin proved to be effective cure for environmental pneumonia. There has been presented a preliminary research on effectiveness of azithromycin in the treatment of septic pneumonia among patients treated for upper digestive tract cancers.

Key words: nosocomial pneumonia, surgery, oncology, empiric therapy, azithromycin.

MATERIAŁ I METODA

Od listopada 2002 r. do marca 2003 r. w Klinice Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego stosowano azytromycynę łącznie u 12 kolejnych chorych, u których wystąpiły kliniczne objawy zapalenia płuc potwierdzone w badaniach obrazowych. Infekcje płucne stwierdzane były zwykle od 4. do 16. doby pooperacyjnej (średnio w 12. dobie).

W grupie chorych poddanych leczeniu azytromycyną leczono 9 mężczyzn i 3 kobiety w wieku od 48 do 72 lat (średnia wieku 65 lat). Wszyscy ww. chorzy leczeni byli w Klinice z powodu nowotworów złośliwych układu pokarmowego (9 z powodu raka żołądka, 3 z powodu raka przełyku). Jedenastu chorych przed stwierdzeniem objawów infekcyjnych poddanych było leczeniu operacyjnemu (6 – gastrektomia, 4 – laparotomia, 1 – gastrostomia), 1 chory był w trakcie leczenia skojarzonego w postaci radio-chemioterapii. W 11 przypadkach stwierdzono klinicznie i potwierdzone radiologicznie zapalenie płuc, w 1 przypadku rozpoznano zapalenie płuc tylko na podstawie objawów klinicznych. W 1 przypadku zapaleniu płuc towarzyszyła sepsa odcewnikowa, potwierdzona bakteriologicznym posiewem krwi (wymagało to usunięcia cewnika do żywienia pozajelitowego z żyły głównej górnej).

Azytromycynę podawano dożylnie, raz dziennie w dawce 0,5 g od 2 do 8 dni (średnio 5,5 dnia, łącznie 66 dni). Długość stosowania preparatu (lub ewentualna zmiana) zależna była od obserwowanego stanu klinicznego oraz ewolucji infekcji w badaniach dodatkowych (badanie radiologiczne, leukocytoza).

U jednego chorego po rozpoczęciu podawania antybiotyku w warunkach szpitalnych (4 dni) przedłużono antybiotyk do stosowania w warunkach ambulatoryjnych (dodatkowo 2 dni – lek podawano doustnie). Tolerancja leczenia u wszystkich chorych była dobra.

WYNIKI

W 11 (91 proc.) przypadkach stwierdzono kliniczne i radiologiczne cechy ustąpienia infekcji (poprawa stanu ogólnego, normalizacja ciepłoty ciała, spadek leukocytozy, regresja zmian radiologicznych w płucach).

W jednym przypadku (9 proc.) po 2 dobach stosowania azytromycyny zmieniono ją na antybiotyk o szerszym spektrum, co wynikało z sytuacji klinicznej (ostre zapalenie trzustki, które towarzyszyło wcześniej rozpoznawanemu zapaleniu płuc).

W 1 przypadku pomimo dodatkowych posiewów krwi (*Staphylococcus hemoliticus MRS*) nie zdecydowano się na zmianę antybiotyku na zgodny z posiewem, ze względu na poprawę stanu ogólnego po usunięciu cewnika z żyły głównej górnej oraz poprawę stanu miejscowego w kontrolnym badaniu radiologicznym.

Antybiotyk był dobrze tolerowany przez chorych, nie obserwowano klinicznych ani biochemicznych objawów ubocznych w trakcie leczenia.

DYSKUSJA

W warunkach fizjologicznych dolne drogi oddechowe są jałowe. Zapewniają to sprawnie działające mechanizmy obronne ustroju. W przypadku przedostania się drobnoustrojów do dolnych odcinków dróg oddechowych są one usuwane przez układ rzęskowo-śluzowy, odruch kaszlu (oskrzela), oraz neutralizowane przez przeciwciała i makrofagi płucne (pęcherzyki płucne). Zaburzenia wspomnianych mechanizmów obronnych w krótkim czasie prowadzą do kolonizacji dróg oddechowych.

Drobnoustroje, które nie zostały sfagocytowane stają się przyczyną procesu zapalnego. Pierwszym etapem zapalenia jest adherencja do receptorów nabłonka wyściełającego drogi oddechowe. Jeżeli drobnoustrój nie ma takich receptorów, do zakażenia może dojść tylko w przypadku upośledzenia odpor-

ności. Bardzo ważną rolę odgrywa tu wspomniany wcześniej transport śluzowo-rzęskowy; jego zaburzenie może być wywołane przez wcześniejsze infekcje wirusowe, działanie związków chemicznych czy przez same bakterie wytwarzające substancje hamujące aktywność rzęsek (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma pneumoniae*). Czynność makrofagów płucnych może ulec osłabieniu w wyniku działania substancji chemicznych (w tym leków do znieczulenia ogólnego), u chorych po urazach mechanicznych (również operacja) czy również jako powikłanie zakażeń wirusowych [2].

Zakażenia układu oddechowego są w większości przypadków zakażeniami florą endogenną. Czas pobytu pacjenta w szpitalu decyduje o tym, czy jest to infekcja szczepami, z którymi chory przybył do szpitala, czy też są to szczepy szpitalne, które zdążyły skolonizować danego pacjenta. Możliwe jest oczywiście rozwinięcie się u chorego przebywającego na oddziale szpitalnym egzogenego zapalenia płuc (aerozole powstałe w trakcie kaszlu, kichania, mówienia).

Tak zwane wczesne zapalenia płuc (rozwijające się w ciągu pierwszych trzech dni pobytu w szpitalu), spowodowane są najczęściej przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Po tym czasie zapalenia płuc mają zwykle etiologię mieszaną i najczęściej czynnikiem etiologicznym są: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*.

Inny podział szpitalnych zapaleń płuc uwzględnia zapalenia płuc u chorych po operacjach, głównie na klatce piersiowej, nadbrzuszu, głowie i szyi, co upośledza odruch kaszlu i predysponuje do zachłystnięcia się wydzieliną. Drugą grupę stanowią chorzy sztucznie wentylowani, przebywający na oddziałach intensywnej terapii (tzw. respiratorowe zapalenie płuc) [2].

Mówiąc o czynnikach zwiększających ryzyko rozwinięcia szpitalnego zapalenia płuc należy pamiętać o przewlekłej chorobie obturacyjnej, zaburzeniach świadomości, wieku chorego, niedożywieniu, paleniu tytoniu, otyłości, cukrzycy, mocznicy czy ciężkości choroby podstawowej (szczególnie choroby nowotworowe upośledzające wyjściowo układ immunologiczny) [2]. Nie bez znaczenia są także czynniki związane z samym procesem leczenia – czas pobytu w szpitalu, zabieg chirurgiczny (rodzaj i czas), znieczulenie ogólne, leki immunosupresyjne, sonda nosowo-żołądkowa, żywienie pozajelitowe, przewlekła antybiotykoterapia, leki obniżające pH soku żołądkowego, czy radio- i/lub chemioterapia.

Diagnostyka szpitalnych zapaleń płuc jest trudna. Zazwyczaj opiera się na objawach klinicznych (kaszel, gorączka, zmiany słuchowe, odkrztuszanie ropnej wydzieliny), obrazie radiologicznym i posiewach mikrobiologicznych (plwocina, krew, popłuczyny drzewa oskrzelowego) [2].

Do tej pory nie określono jednoznacznie skuteczności profilaktycznego stosowania antybiotyków jako prewencji szpitalnego zapalenia płuc.

Leczenie empiryczne szpitalnych zapaleń płuc uzależnione jest doznacznym w danej sytuacji klinicznej czynnikiem etiologicznym (wynikającym także z aktualnej sytuacji epidemiologicznej danego oddziału).

Przedmiotem analizy była grupa chorych, leczonych w Klinice Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii w Warszawie z powodu nowotworów złośliwych układu pokarmowego, u których rozpoznano szpitalne zapalenie płuc (objawy kliniczne, badanie przedmiotowe, obraz radiologiczny). U wyżej wymienionej grupy chorych stosowano empirycznie azytromycynę (Sumamed®).

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym klasy azalidów. Wykazuje działanie bakteriostatyczne na bakterie Gram-dodatnie wrażliwe na

erytromycynę, szczególnie na *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.* oraz na bakterie Gram-ujemne w szerszym zakresie niż erytromycyna (m.in. na *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*, *Clostridium spp.*, *Legionella spp.*), oraz na *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium avium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi*. Nie działa na enterokoki i szczepy gronkowców odporne na metycylinę.

Azytromycyna stosowana była w leczeniu empirycznym środowiskowych zapaleń płuc, u chorych wymagających hospitalizacji z tego powodu. Skuteczność oceniano, w zależności od publikacji, w granicach od 77 proc. do 91 proc. [3, 4, 5]. Badania przeprowadzono na dużych grupach chorych.

W naszej Klinice postanowiono sprawdzić skuteczność azytromycyny w leczeniu empirycznym szpitalnych zapaleń płuc.

Ponieważ z definicji azytromycyna stosowana była w leczeniu empirycznym, nie dysponowano wynikami badań mikrobiologicznych w momencie rozpoczęcia terapii. Znane i pomocne były natomiast dane epidemiologiczne, dotyczące patogenów najczęściej występujących w Klinice Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii w Warszawie. W ciągu ostatnich 5 lat z materiału klinicznego wyhodowano 296 szczepów bakterii tlenowych i beztlenowych oraz 15 szczepów grzybów chorobotwórczych. Najczęściej izolowanymi drobnoustrojami były w kolejności: *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus spp.*

Szpitalne zapalenia płuc stanowiły na przełomie ostatnich 5 lat 15 proc. ze wszystkich zarejestrowanych zakażeń szpitalnych w Klinice, co uplasowało je na 5. miejscu.

WNIOSKI

Azytromycyna (Sumamed®) może być skutecznym antybiotykiem w empirycznym leczeniu szpitalnych zapaleń płuc o lekkim i średnio ciężkim przebiegu, dobrze tolerowanym przez pacjentów, łatwym w stosowaniu, możliwym do zastosowania w leczeniu ambulatoryjnym po wypisaniu chorego do domu.

PIŚMIENNICTWO

1. Dzierżanowska D, Krzysztof J, Pawijska A. *Zapalenie płuc*. W: Dzierżanowska D, Jeliaszewicz J. (red) *Zakażenia szpitalne*. Wyd. Alfa Medica Press, Bielsko Biala 1999; 197-210.
2. Hryniewicz W, Krzakowski M. *Zakażenia*. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna*. wyd. Borgis, Warszawa 2001; 356-38.
3. Vergis EN, Indorf A, File TM Jr, et al. *Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial*. Arch Intern Med 2000 May 8; 160 (9): 1294-300.
4. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, et al. *Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia*. The Azithromycin Intravenous Clinical Trial Groups. Antimicrob Agents Chemother 2000 Jul; 44 (7): 1796-802.
5. Bohte R, van't Wout JW, Lobatto S, et al. *Efficacy and safety of azithromycin versus benzylpenicillin or erythromycin in community-acquired pneumonia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995 Mar; 14 (3): 182-7.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Marek Szpakowski**
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Klinika Nowotworów
Górnego Odcinka Układu Pokarmowego
ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa
tel./faks 0 (prefiks) 22 644 96 82