

# Antybiotykoterapia zakażeń układu oddechowego z uwzględnieniem aktualnych wytycznych

## Antibiotic therapy of respiratory tract infections

Robert Kuthan

Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawa

PDF FULL-TEXT  
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 28.11.2013

**Słowa kluczowe:** zakażenia układu oddechowego, antybiotyki, leczenie, rekomendacje.

**Streszczenie:** Zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną wizyt u lekarza. Ocenia się, że przypadki te stanowią ok. 60% wszystkich wizyt ambulatoryjnych. U zdrowego człowieka górne drogi oddechowe mają fizjologiczną florę bakteryjną, w skład której wchodzi bakterie tlenowe i beztlenowe, w tym również gatunki potencjalnie chorobotwórcze, które w warunkach obniżonej odporności mogą być przyczyną zakażeń endogennych. Jednak najczęstszym czynnikiem etiologicznym infekcyjnych chorób układu oddechowego są wirusy. Częste i nieuzasadnione stosowanie antybiotyków skutkuje selekcją opornych szczepów bakteryjnych zarówno wśród szczepów patogennych, jak i wchodzących w skład flory fizjologicznej dróg oddechowych. Zaburza to ochronę przed atakiem patogenów i obniża stałą stymulację układu immunologicznego. Nadużywanie antybiotyków i nieprawidłowe ich stosowanie jest przyczyną narastania antybiotykooporności bardzo wielu szczepów bakterii, nie tylko w stosunku do jednego antybiotyku. Narastanie lekooporności drobnoustrojów, w tym wielolekooporności, staje się przyczyną niepowodzeń w leczeniu. Ograniczenie tego zjawiska (a także jego globalnego rozprzestrzeniania) jest jednym z zadań agend światowych – WHO, jak też krajowych, takich jak np. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA). Specjaliści NPOA cyklicznie opracowują i uaktualniają rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Poniższy artykuł uwzględni najnowsze wytyczne zawarte w rekomendacjach z 2010 r. w zakresie racjonalnej terapii antybiotykowej zakażeń układu oddechowego człowieka.

**Key words:** respiratory tract infection, antibiotics, treatment, recommendations.

**Abstract:** Infection of the respiratory tract is the most common reason for visits to a doctor. It is estimated that these cases represent approximately 60% of all ambulatory visits. In a healthy people upper respiratory tract is colonized by physiological bacterial flora, which consists of anaerobic and aerobic bacteria, including potentially pathogenic species that in conditions of reduced immunity can cause endogenous infections. However, the most common etiological agents of infectious respiratory diseases are viruses. Frequent and improper use of antibiotics leads to selection of resistant bacterial strains among both pathogenic strains as well as among non-pathogenic bacteria that form physiological flora of the respiratory tract. As result it leads to reduction of protection to pathogens infections and reduces the permanent stimulation of the immune system. As a result of overuse of antibiotics and their improper use there is increasing antibiotic resistance among many species of bacteria that in turn leads to treatment failure. In order to limit this process international and national institutions and specialists develop and periodically update the recommendations for treatment of community acquired respiratory tract infections. The following article discusses the latest guidelines contained in the recommendations published in 2010 in terms of rational antibiotic therapy of respiratory infections in humans.

## Zakażenia układu oddechowego

Zapadalność na choroby układu oddechowego jest najczęstsza (ok. 60%) we wszystkich grupach wiekowych, zarówno u kobiet, mężczyzn, jak i dzieci [1]. Liczba przypadków zachorowań wykazuje stale tendencje wzrostowe, głównie w okresie jesienno-zimowym [2,3,4]. Obserwuje się zwiększoną zapadalność na choroby układu oddechowego u dzieci miejskich (szczególnie w dużych aglomeracjach) w stosunku do dzieci mieszkających w obszarach wiejskich. Prawdopodobnie przyczyna tego zjawiska jest związana z trybem życia, odżywianiem, intensywnością kontaktów międzyludzkich na obszarach miejskich oraz z występującym zwiększonym zanieczyszczeniem środowiska. Także umieralność z powodu chorób układu oddechowego jest większa w mieście i zróżnicowana terytorialnie. Główną przyczynę zgonów stanowią zapalenia płuc i przewlekłe choroby układu oddechowego [5].

Przyczyną zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych są w przeważającym procencie (60-90%) wirusy ze szczególną predylekcją do nabłonka wyściełającego drogi oddechowe [1]. Na szczęście zakażenia w obrębie górnych dróg oddechowych podlegają autoograniczeniu, dzięki czemu w większości przypadków nie jest konieczne stosowanie chemioterapeutyków.

Zarówno wirusowe, jak i bakteryjne choroby układu oddechowego wywoływane są kolonizacją nabłonka przez drobnoustroje, która wynika z dysfunkcji mechanizmów obronnych chorego. W wieku rozwojowym występuje odrębność układu oddechowego dzieci w porównaniu do osób dorosłych. Elementami istotnymi, stanowiącymi o odmienności w anatomicznej budowie układu oddechowego dzieci, są mniejsza spręży-

stość płuc i łatwiejsze zapadanie się dróg oddechowych, co stosunkowo szybko prowadzi do zaburzeń wentylacji i rozwoju obszarów niedodmowych [1]. Pełną dojrzałość układ oddechowy dzieci, podobnie jak i immunologiczny, osiąga ok. 10.-12. r.ż. Narastanie objawów chorobowych u dzieci jest szybsze, co wynika m.in. z mniejszej średnicy dróg oddechowych oraz większej podatności ścian klatki piersiowej, a to z kolei ułatwia powstawanie paradoksalnego toru oddychania. Problem ten szczególnie dotyczy niemowląt, u których niewielkie rezerwy kompensacyjne są ograniczone praktycznie tylko do zwiększania liczby oddechów. Stanowi to przyczynę znacznie cięższego przebiegu większości zakażeń dolnych dróg oddechowych w tej grupie wiekowej w porównaniu z dziećmi starszymi lub osobami dorosłymi [1].

Zaburzenia odporności predystynujące do łatwiejszego i szybszego rozwoju zakażenia to m.in.: przeziębienia, osłabienie, kolonizacja bakteryjna po wcześniejszej infekcji wirusowej, niedożywienie, chemio- i radioterapia, alergię i immunosupresja, a także współistniejące choroby wyniszczające lub destrukcyjnie oddziałujące na układ immunologiczny oraz zakażenie wirusem HIV. Ponadto do łatwiejszego, szybszego zakażenia prowadzi zmniejszona odporność miejscowa.

Poza wirusami i bakteriami przyczyną zakażeń dróg oddechowych mogą być drożdżaki, grzyby pleśniowe oraz pierwotniaki.

Zakażenia dróg oddechowych (np. zapalenie płuc) mogą wywoływać mikroorganizmy oportunistyczne, tj. takie, które w warunkach pełnego zdrowia i prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego nie wywołują objawów chorobowych, np.: prątki atypowe (rodzaj *Mycobacterium*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Kleb-*

*siella* spp., wirusy CMV, EBV oraz drożdżaki, np. *Candida albicans* [2,3,4,5,6]. Przyczyną zapalenia płuc mogą być grzyby: *Cryptococcus* spp., *Aspergillus fumigatus*; pierwotniaki: *Taxoplasma gonidii* [7].

Do zakażeń dochodzi w przypadku zakłócenia równowagi między mechanizmami obronnymi organizmu a zjadliwością patogenu. Należy pamiętać, że w warunkach zdrowia górne drogi oddechowe mają fizjologiczną florę bakteryjną, której skład nie jest stały. Okresowo we florze górnych dróg oddechowych mogą bytować drobnoustroje potencjalnie chorobotwórcze, co zależne jest od stanu układu immunologicznego i ogólnego stanu zdrowia gospodarza [2,4,6,7].

### **Podział zakażeń układu oddechowego**

Zakażenia górnych dróg oddechowych można podzielić na: zapalenie jamy nosa i gardła, zapalenie migdałków i gardła, zapalenie krtani, zapalenie gardła, zapalenie nagłośni, zapalenie nosa, ucha i gardła, zapalenie nosa, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie migdałków.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych można natomiast podzielić na: zapalenie tchawicy, zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików, zapalenie płuc (płatowe, odoskrzelowe, śródmiąższowe).

Ze względu na zakażenie przez jeden lub wiele (co najmniej dwa) mikroorganizmów infekcje dolnych dróg oddechowych dzieli się na: zakażenia swoiste (np. gruźlica, błonica), zakażenia nieswoiste (różne mikroorganizmy).

Ze względu na pochodzenie czynnika etiologicznego zakażającego dolne drogi oddechowe wyróżnia się zakażenia: egzogenne (zewnątrzpochodne, pozaustrojowe), endogenne (pochodzące od drobnoustrojów bytujących w organizmie chorego).

Ze względu na proces zakażenia wyróżnia się zakażenia pozaszpitalne i szpitalne (ośrodki zdrowia różnego typu – szpitale, sanatoria, hospicja).

Wcześniej podany podział zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych jest orientacyjny, ponieważ w wielu przypadkach zakażenie może dotyczyć jednocześnie lub następowo zarówno górnych, jak i dolnych dróg oddechowych, np. zapalenie jamy nosowej i gardła i zapalenie oskrzeli lub może współistnieć zakażenie, np. gardła i ucha środkowego lub zatok i gardła. Czynniki etiologicznymi zakażeń górnych dróg oddechowych są głównie wirusy. Zakażenia te występują w 60-90% wszystkich przypadków infekcji [1]. Ze względu na to, że są to infekcje samoograniczające się, nie stosuje się antybiotykoterapii, tym bardziej że te czynniki etiologiczne nie są na nie wrażliwe.

W praktyce jednak często, bo aż w ok. 70% przypadków infekcji górnych dróg oddechowych, podawane są antybiotyki. Szkodliwość takiego działania jest podwójna. Przede wszystkim podanie antybiotyku skutkuje selekcją opornych szczepów bakterii zarówno patogennych, jak i tych, które stanowią naturalną lub oportunistyczną florę pacjenta. Antybiotyk niszczy florę bakteryjną jamy ustnej i przewodu pokarmowego; skutkuje to brakiem stałej stymulacji układu immunologicznego oraz znosi barierę ochronną, umożliwiając nadkażenie patogenami [1].

W zakażeniach dolnych dróg oddechowych dominujące znaczenie mają bakterie. Poniżej strun głosowych w warunkach zdrowia organizmu układ oddechowy jest jałowy. Izolowanie bakterii z dolnych dróg oddechowych w prawie 100% wskazuje na etiologię zapalenia [1]. Czynniki sprzy-

jającymi zapaleniu dolnych dróg oddechowych jest m.in. wiek, współistnienie chorób ogólnoustrojowych, obniżona odporność oraz wyniszczenie organizmu.

W diagnostyce chorób układu oddechowego należy także uwzględniać takie czynniki etiologiczne, jak grzyby czy pasożyty, których obecność może manifestować się objawami podobnymi do objawów w infekcjach wywołanych przez innego typu mikroorganizmy.

W praktyce bardzo często na podstawie objawów zakażenia stosuje się terapię antybiotykową niecelowaną – empiryczną, ponieważ wykrycie i identyfikacja oraz określenie lekowrażliwości bakterii wymaga czasu. Przy identyfikowaniu drobnoustrojów atypowych lub trudnych w diagnozowaniu laboratoryjnym rozpoznanie stawiane jest w trybie retrospektywnym.

Dla chemioterapii zakażeń o przebiegu w miarę typowym ustalone są tryby postępowania (antybiotykoterapia empiryczna) na podstawie statystyczno-empirycznych danych wynikających z porównania relacji: objaw – czynnik etiologiczny. Objawy zakażenia sugerujące z dużym prawdopodobieństwem infekcję, np. *Streptococcus pyogenes* w obrębie jamy ustnej i gardła, pozwalają na zastosowanie odpowiedniego antybiotyku, o którym wiadomo, że jest skuteczny wobec tej bakterii.

Oczywiście, w pewnej liczbie przypadków takie postępowanie może okazać się nieskuteczne. Przyczyną niepowodzenia jest głównie narastająca na przestrzeni lat antybiotykooporność (uprzednio wrażliwych na podany antybiotyk szczepów bakteryjnych). Niepowodzenie w leczeniu może też występować w wyniku zastosowania zbyt małych dawek chemioterapeutyku lub nieprawidłowej jego formy, co bezpośrednio wpływa na

penetrację antybiotyku do miejsca docelowego i jego stężenie końcowe. Stąd istnieje konieczność uwzględniania wielu czynników, w tym także dysfunkcji narządów i układów mających bezpośredni wpływ na farmakokinetykę.

Najskuteczniejszą metodą doboru leku jest antybiotykoterapia celowana, opierająca się na wynikach badań mikrobiologicznych, które określają czynnik etiologiczny oraz jego wrażliwość na leki.

W zależności od ciężkości zakażenia stosowana jest też terapia sekwencyjna, polegająca na stosowaniu w lekkich przypadkach antybiotyku doustnie, a w ciężkich pozajelitowo, przy czym po stabilizacji stanu chorego po kilku dniach przechodzi się na podawanie leku doustnie.

### **Lekooporność patogenów układu oddechowego w Polsce**

W kraju prowadzone są wielośrodkowe badania mające na celu śledzenie na bieżąco wrażliwości na antybiotyki najważniejszych patogenów człowieka. Wyniki tych badań są następnie publikowane w krajowej i zagranicznej prasie fachowej [8,9].

Od 1997 r. istnieje powołany przez ministra zdrowia Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Bakterii, Ogólnopolska Sieć Monitorowania Lekooporności OPTY i Projekt Alexandra. Dzięki danym z tych instytucji i badań wielośrodkowych możliwe było opracowanie wytycznych leczenia zakażeń układu oddechowego oraz ich aktualizacji w kolejnych latach, począwszy od 1997 r.

Powołanie tych instytucji i prowadzenie badań stało się koniecznością w wyniku nadużywania antybiotyków i chemioterapeutyków, a także niewłaściwego ich doboru lub dawkowania. Wywołało to zjawisko

globalnego zagrożenia, którym jest powstawanie, narastanie i rozprzestrzenianie się mechanizmów oporności bardzo wielu gatunków bakterii.

Zjawisko to ogranicza możliwości terapeutyczne, a w konsekwencji stwarza zagrożenie dla zdrowia publicznego. Badania nad narastaniem oporności drobnoustrojów oraz prace prowadzące do ograniczenia tego zjawiska realizowane są przez WHO, CDC, ECDC i Komisję Europejską. W Polsce od 2002 r. prowadzone jest „Wieloośrodkowe badanie wrażliwości na leki bakterii wywołujących zakażenia dróg oddechowych w środowisku pozaszpitalnym”, jako kontynuacja projektu Alexander [10,11].

Badania koncentrują się na trzech głównych patogenach: *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae* (tylko w latach 1996-2005 badano również wrażliwość *Moraxella catarrhalis*).

Projekt umożliwia ocenę lekooporności wymienionych bakterii chorobotwórczych w obrębie kraju, między krajami oraz w kolejnych latach. Antybiotykooporność drobnoustrojów uwarunkowana jest wieloma różnymi mechanizmami i podlega permanentnym zmianom, głównie w wyniku coraz powszechniejszego stosowania antybiotyków.

Najgroźniejszym zjawiskiem w obrębie tego problemu jest narastanie oporności szczepów bakterii w stosunku do wielu antybiotyków i rozprzestrzenianie się tych wielolekoopornych drobnoustrojów w kraju i na świecie. W Polsce podjęto działania interwencyjne w tym zakresie, których zaczątkiem jest pilotażowy projekt zespołu koordynującego Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA). Jednym z jego

elementów są rekomendacje w zakresie diagnostyki i leczenia zakażeń układu oddechowego.

### Zapalenie gardła i/lub migdałków

Główne czynniki etiologiczne w ostrych zapaleniach gardła lub migdałków to: wirusy (70-95%), *S. pyogenes* (ok. 30%), *H. influenzae* (ok. 15%), *Streptococcus* z grupy C i z grupy G (ok. 15%) oraz *M. catarrhalis* i *S. pneumoniae* [12].

Zakażenia *S. pyogenes* mogą przyjmować charakter epidemiczny (przedszkola, szkoły, internaty). Do zakażenia domowego dochodzi w wyniku transmisji zakażenia przez dziecko na dorosłego [12].

### Antybiotykoterapia schorzeń wywołanych przez *S. pyogenes*

W rzeczywistości wskazania do antybiotykoterapii w przebiegu zapalenia gardła i migdałków występują w ok. 15% przypadków, pozostałe są wynikiem infekcji wirusowych. W praktyce jednak stosuje się antybiotyki aż w ponad 75% przypadków zakażeń objawowych [12]. Przyczyną takiego postępowania jest m.in. złe zdiagnozowanie, obawa przed powikłaniami, oczekiwanie skutecznego leczenia przez pacjenta.

Zastosowanie antybiotyku jest zawsze wskazane w przypadku zakażenia wywołanego przez *S. pyogenes*, gdyż zapobiega wystąpieniu powikłań ropnych oraz gorączki reumatycznej, a w przypadku dzieci szkolnych ogranicza także zakaźność wobec rówieśników.

Istotą leczenia jest eradykacja bakterii w celu uniknięcia powikłań i przyspieszenia ustępowania objawów.

*S. pyogenes* są wrażliwe na penicylinę (fenoksymetylopenicylinę) [12]. Rekomendowana dawka leku:

- przy masie ciała  $\geq 40$  kg – 2-3 mln j.m./dobę w dwóch dawkach przez 10 dni
- przy masie ciała  $< 40$  kg – 100-200 tys. j.m./kg/doba w dwóch dawkach przez 10 dni [12].

W razie niemożności podania antybiotyku doustnie z różnych powodów należy stosować benzylpenicylinę benzatynową w dawkach:

- dzieci i dorośli o masie ciała  $\geq 40$  kg – 1,2 mln j.m. jednorazowo
- u dzieci o masie ciała  $< 40$  kg – 600 tys. j. m. jednorazowo [8].

W leczeniu skorygowanym (nadwrażliwość typu późnego na penicylinę, nosicielstwo) stosuje się np. cefadroksyl przez 10 dni w dawce jednorazowej dla dzieci i dorosłych o masie ciała  $\geq 40$  kg – 1,0 g, a dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg – 30 mg/kg masy ciała [8].

W przypadku nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki beta-laktamowe stosuje się makrolidy. Ze względu jednak na narastającą lekooporność podanie leku należy poprzedzić badaniem wrażliwości na erytromycynę.

Zalecane jest stosowanie:

- erytromycyny – dzieci i dorośli o masie ciała  $\geq 40$  kg – 250-500 mg co 12 godzin przez 10 dni, u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg – 15 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych przez 10 dni
- klarytromycyny – dawkowanie i czas terapii taki jak w przypadku erytromycyny
- azytromycyny – jedynie u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce jednorazowej dobowej – 12 mg/kg przez 5 dni lub 20 mg/kg/dobę przez 3 dni [12].

### Ostre zapalenie ucha środkowego

Schorzenie to wywoływane jest w ponad 50% u dzieci i dorosłych przez dwa gatunki

bakterii tlenowych: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. Innymi czynnikami etiologicznymi mogą być: *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, pałeczki Gram-ujemne oraz bakterie beztlenowe.

W ostrym zapaleniu ucha środkowego natychmiastowe podanie antybiotyku wskazane jest u dzieci poniżej 6. m. ż., u dzieci z wysoką gorączką i wymiotami, u dzieci poniżej 2. r. ż. z obustronnym zapaleniem ucha środkowego oraz u chorych z wyciekami z ucha.

Antybiotykiem z wyboru w przypadku zapalenia ucha środkowego jest amoksycylina stosowana przez 10 dni w dawkach:

- u dzieci i dorosłych o masie ciała  $\geq 40$  kg – 1500-2000 mg co 12 godzin
- u dzieci o masie ciała  $< 40$  kg – 75-90 mg/kg/dobę u dwóch dawkach podzielonych.

Czas leczenia może być skrócony do 5 dni u dorosłych i dzieci powyżej 2. r. ż.

W przypadkach uczulenia na amoksycylinę stosuje się cefalosporyny: aksetyl cefuroksymu u dzieci i dorosłych o masie ciała  $\geq 40$  kg – 2 dawki po 500 mg przez 5 dni. U dzieci poniżej 2. r. ż. antybiotyk podaje się przez 10 dni w tych samych dawkach.

W ciężkich przypadkach stosuje się ceftriakson u dzieci i dorosłych o masie ciała  $\geq 40$  kg jednorazowo 1,0-2,0 g dożylnie lub domięśniowo. U dzieci o masie ciała  $< 40$  kg, 50 mg/kg/dobę jednorazowo przez 3 dni dożylnie lub domięśniowo.

W każdym przypadku reakcji uczuleniowej natychmiastowej lub typu późnego na antybiotyki beta-laktamowe, w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego stosuje się makrolidy:

- klarytromycynę przez 10 dni u dzieci i dorosłych o masie ciała  $\geq 40$  kg, 250-500 mg co 12 godzin, u dzieci o masie ciała  $< 40$  kg, 15 mg/kg/dobę w dwóch dawkach dobowych lub



- azytromycynę: u dzieci o masie ciała < 40 kg w jednorazowej dawce liczonej jako 30 mg/kg.

Jeżeli nastąpi wczesny nawrót choroby lub brak jest odpowiedzi na amoksycylinę (do 7 dni od zakończenia kuracji), zaleca się stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym przez 10 dni. Dawka amoksycyliny powinna wynosić 2 x 1,5-2,0 g dla dzieci o masie ciała > 40 kg, a u dzieci o masie ciała < 40 kg – 75-90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach dobowych; lub stosuje się ceftriakson dożylnie: u dzieci i dorosłych o masie ciała ≥ 40 kg – jednorazowo 1,0-2,0 g dożylnie lub domięśniowo, a u dzieci o masie ciała < 40 kg – 50 mg/kg/dobę w jednej dawce dobowej przez 3 dni.

### Ostre zapalenie jam nosowych i zatok przynosowych

Zapalenie jam nosowych i zatok przynosowych wywołują głównie wirusy: grypy, paragrypy, adenowirusy, rino- i orbivirusy oraz wirusy RS.

Zakażenie bakteryjne jest następstwem infekcji wirusowej [8,9,12,14].

Podobnie jak w przypadkach zapalenia ucha środkowego, główną przyczyną schorzeń jest zakażenie *S. pneumoniae* i *H. influenzae*.

Antybiotykoterapia tych przypadków klinicznych, ze względu na takie same czynniki etiologiczne, jest identyczna jak w zapaleniu ucha środkowego.

### Ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików

Najwięcej zachorowań na ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików występuje u dzieci w wieku szkolnym, głównie między 9. a 15. r.ż. Zapadalność u dorosłych (od września do marca) oscyluje w granicach

5% przypadków i najczęściej ma charakter wirusowy [12]. Poza wirusem RS, czynnikami etiologicznymi są wirusy: grypy, paragrypy, adenowirus i rinowirusy. U dzieci do lat 2 głównym czynnikiem etiologicznym zapalenia oskrzeli i oskrzelików są wirusy RS. Nadkażenia bakteryjne odnotowuje się bardzo rzadko u pacjentów zakażonych wirusem RS – ok. 2% przypadków. Czynniki atypowe, takie jak *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae*, występują w ok. 1% przypadków ostrego zapalenia oskrzeli i oskrzelików. Ponadto w populacjach immunizowanych przeciwko krztuścowi ok. 6-20% przypadków u dorosłych przebiega z kaszlem trwającym 3 tygodni, którego przyczyną jest infekcja *Bordetella pertussis* [16].

### Antybiotykoterapia ostrego zapalenia oskrzeli i oskrzelików

Niezalecana jest antybiotykoterapia ze względu na głównie wirusową etiologię zakażeń. Jeżeli jednak kaszel przedłuża się ponad dwa tygodnie, wskazane jest podanie makrolidu (szczególnie gdy istnieje podejrzenie infekcji *B. pertussis*). Stosowane makrolidy to:

- erytromycyna: u dorosłych 1,2g-1,6 g /dobę przez 14 dni, u dzieci 40-50 mg/kg/dobę w 4 dawkach, co 6 godzin przez 14 dni
- klarytromycyna: u dorosłych 2 razy po 500 mg przez 7 dni, u dzieci 15 mg/kg /dobę w dwóch dawkach, co 12 godzin przez 7 dni
- azytromycyna: u dorosłych w pierwszej dobie 500 mg i przez następne 4 dni 250 mg, u dzieci w pierwszej dobie 10 mg/kg/dobę i przez następne 4 dni 5 mg/kg/dobę.

Badania nie wykazały przewagi stosowania antybiotyku w stosunku do placebo w przypadkach ostrego zapalenia oskrzeli i oskrzelików [12].

Nabyte pozaszpitalne pierwotne zakażenia dolnych dróg oddechowych u dzieci wywoływane są głównie przez wirusy. Wirusy stanowią przyczynę zarówno zapaleń płuc wrodzonych, jak i nabytych. W przeważającej mierze są to wirusy: RSV, rinowirusy, wirusy grypy [17,18]; u niemowląt i dzieci starszych często również *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis*. Zakażenia te mają nierzadko charakter ognisk epidemicznych (kohortacja w szpitalach, żłobkach, przedszkolach) [12].

### Wrodzone zapalenie płuc u noworodków

Przełożyskowe wrodzone zapalenie płuc u noworodków może być wywołane przez *Listeria monocytogenes* lub *Treponema pallidum*. U dzieci starszych, ale też i u niemowląt mogą je wywoływać również mikroorganizmy: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium* spp. [19].

U noworodków może dojść do zapalenia płuc wywołanego przez *Streptococcus agalactiae*. Bakteria ta często kolonizuje odbyt i pochwę kobiet, a podczas porodu może dojść do jej transmisji na noworodka. Zakażenie *S. agalactiae* może być wczesno- lub późnoobjawowe. W pierwszym przypadku dochodzi do wystąpienia bakteriemii, zapalenia płuc i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w okresie 1.-5. doby życia. Zakażenie późnoobjawowe występuje kilka tygodni (zwykle 3-4) po porodzie i przebiega bez zapalenia płuc. Gdy podejrzewane jest zakażenie *S. Agalactiae*, stosuje się leczenie empiryczne z zastosowaniem amoksycyliny. W przypadkach, w których antybiotyk ten nie może być zastosowany, dobór innego antybiotyku powinien być dokonany na podstawie wyniku badania mikrobiologicznego [20].

Czynniki bakteryjne stanowią wzrastający odsetek zapalenia płuc wraz ze wzrostem wieku. U niemowląt stanowią one 30% przypadków, u dzieci w wieku 1-2 lata 40%, u dzieci w wieku 3-6 lat ok. 50%, natomiast u dzieci w wieku 7-15 lat powyżej 60% [8].

### Pierwotne bakteryjne zapalenie płuc u dzieci

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *S. pneumoniae* (20-40%) i *H. influenzae* (40-50%). Mniejszy udział procentowy mają inne bakterie (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) [4,9,12,15,21,22].

Częstotliwość izolowania czynnika etiologicznego jest zmienna i zależna od środowiska, wieku, stanu ogólnego pacjenta, chorób współistniejących itp.

W leczeniu zakażeń pozaszpitalnych zapaleń płuc u dzieci w wieku pomiędzy 3. tygodniem a 3. miesiącem życia stosuje się cefuroksym: 75-100 mg/dobę lub 100-150 mg/dobę, w cięższych przypadkach w dawkach podzielonych, co 8 godzin dożylnie lub amoksycylinę z klawulanianem: dożylnie w dawkach podzielonych, co 6-8 godzin (sumarycznie dawka antybiotyku – 100 mg/kg/dobę).

W przypadkach zagrażających życiu zalecane jest stosowanie cefotaksymu: 50-180 mg/kg/dobę w dawkach podawanych co 6-8 godzin; lub ceftriaksonu w dawce dobowej jednorazowej – 50-100 mg/dobę w skojarzeniu z kloksacyliną, 100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych, co 6 godzin dożylnie.

W przypadku obrazu klinicznego sugerującego postać atypową choroby lekiem pierwszego rzutu może być makrolid [12,23].

U noworodków do 3. tygodnia życia antybiotykoterapia jest stosowana dożylnie [12].



Antybiotyk pierwszego rzutu dla dzieci w wieku od 4 miesięcy do 5 lat powinien być skuteczny w stosunku do *S. pneumoniae*.

Ambulatoryjnie zalecane jest stosowanie amoksycyliny 75-90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach, co 12 godzin. W lżejszych przypadkach leczenie pozaszpitalne może być prowadzone przez 5 dni, a w postaciach cięższych przez 7-10 dni.

Zgodnie z rekomendacjami [12] u dzieci w wieku 5-15 lat zaleca się stosowanie amoksycyliny, ampicyliny lub makrolidu, przy czym w przypadkach cięższych wskazane jest skojarzenie antybiotyku beta-laktamowego o działaniu przeciwpneumokokowym (ceftriakson, amoksycylina/ampicylina, cefotaksym) z makrolidem, np.:

- ampicylina dożylnie u dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg w dawce 1,0-2,0 g co 6 godzin, a u dzieci o masie ciała  $< 40$  kg w dawce 100-200 mg/kg/dobę, w 4 dawkach co 6 godzin, po uzyskaniu poprawy dożylnie podawanie ampicyliny lub amoksycyliny zmienia się na doustne podawanie amoksycyliny w dawce 75-90 mg/kg/dobę, w dwóch dawkach co 12 godzin
- ceftriakson u dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg podaje się w dawce 1,0-2,0 g w jednej dawce dobowej (maksymalna dawka dobową wynosi 4,0 g), a u dzieci o masie ciała  $< 40$  kg w dawce 50-100 mg/kg/dobę w jednej dawce dobowej
- cefotaksym u dzieci o masie ciała  $> 40$  kg, 0,5-1,0 g co 8 godzin, a u dzieci poniżej 40 kg w dawce 50-180 mg/kg/dobę co 6-8 godzin.

Zalecany czas kuracji to 7-10 dni, a przy zastosowaniu azytromycyny – 5 dni [12].

W przypadku braku poprawy klinicznej po podaniu antybiotyku pierwszego rzutu (uzupełniając badanie radiologiczne klatki

piersiowej i/lub następowo wykonanie tomografii komputerowej w przypadku braku odchyień w badaniu radiologicznym), wybór antybiotyku drugiego rzutu zależy jest od wieku pacjenta i stwierdzonych powikłań po stosowanej do tej pory antybiotykoterapii.

W przypadku nawrotu choroby leczenie skorygowane u dzieci w wieku 5-15 lat polega na podaniu amoksycyliny z klawulanianem, tak by dawka amoksycyliny wynosiła 90 mg/kg/dobę (podanych w 2 dawkach, co 12 godzin). W przypadku braku wyraźnej poprawy w stanie pacjenta i przy podejrzeniu etiologii atypowej w pozaszpitalnym zapaleniu płuc należy włączyć do aktualnej antybiotykoterapii:

- klarytromycynę – u dzieci masie ciała  $> 40$  kg w dawce 15 mg/kg/dobę w dwóch dawkach, co 12 godzin lub
- azytromycynę w jednorazowej dawce dobowej liczonej 10 mg/kg w pierwszej dobie, a następnie 5 mg/kg przez 4 dni.

W przypadkach alergii natychmiastowej na amoksycylinę lub jej nietolerancji należy przejść na aksetyl cefuroksymu doustnie, u dzieci o masie ciała  $< 40$  kg w dawce 30 mg/kg/dobę w dwóch dawkach, co 12 godzin lub cefuroksym dożylnie w dawce 75-150 mg/kg/dobę co 8 godzin, a po uzyskaniu wyraźnej poprawy klinicznej należy kontynuować terapię, podając aksetyl cefuroksymu.

W ciężkich przypadkach pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci należy stosować ceftriakson lub cefotaksym. W przypadkach natychmiastowej alergii na amoksycylinę trzeba zmienić antybiotyk na klarytromycynę.

Wybór antybiotyku drugiego rzutu zależy od dotychczasowej antybiotykoterapii, wieku pacjenta i powikłań.

### Leczenie skorygowane w wieku 5-15 lat

Stosuje się je przy nawrocie choroby lub w przypadku podawania jakiegokolwiek innego antybiotyku w ciągu ostatnich 30 dni. Zaleca się w leczeniu skorygowanym stosowanie amoksycyliny z klawulanianem 90 mg/kg/dobę w 2 dawkach, co 12 godzin. W przypadku braku poprawy po podaniu amoksycyliny/ampicyliny lub amoksycyliny z klawulanianem i przy podejrzeniu atypowej etiologii do aktualnie stosowanego leczenia należy włączyć klarytromycynę w dawce 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach, co 12 godzin u dzieci o masie ciała < 40 kg lub azytromycynę w dawce jednorazowej dobowej 10 mg/kg w pierwszej dobie, a następnie 5 mg/kg przez kolejne 4 dni.

Przy nietolerancji lub alergii natychmiastowej na amoksycylinę należy zastosować aksetyl cefuroksymu doustnie u dzieci o masie ciała < 40 kg w dawce 30 mg/kg/dobę w dwóch dawkach, co 12 godzin lub cefuroksym dożylnie w dawce 75-150 mg/kg/dobę w 3 dawkach, co 8 godzin, a po uzyskaniu wyraźnej poprawy klinicznej trzeba kontynuować leczenie aksetylem cefuroksymu. W ciężkich przypadkach pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci stosuje się ceftriakson lub cefotaksym. W przypadkach natychmiastowej alergii na amoksycylinę należy stosować klarytromycynę.

### Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych

Czynnikami etiologicznymi mogą być wirusy, bakterie tlenowe, beztlenowe, grzyby pleśniowe oraz pierwotniaki. Wirusy są przyczyną 18-29% przypadków zakażenia. Wśród czynników bakteryjnych najczęściej przypadków zapalenia płuc wywołuje *S. pneumoniae* – 30-50% [1,4,12].

*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* i *K. pneumoniae* rzadko

są przyczyną zapalenia płuc u dorosłych i występują w przypadkach współistnienia szczególnych czynników ryzyka [4,12].

Rzadką przyczyną zapalenia płuc u dorosłych są także bakterie beztlenowe z rodzajów: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*; grzyby z rodzaju *Aspergillus*, a także *Pneumocystis jirovecii* i *T. gondii*. Te trzy ostatnie czynniki są praktycznie izolowane jedynie od chorych z niedoborami odporności [4,5,12].

Poza tym zapalenie płuc rzadko mogą wywołać *Streptococcus viridans*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydomphila* spp., *M. pneumoniae*, *Coxiella burnettii*.

Antybiotykiem pierwszego rzutu w leczeniu pozaszpitalnych zapaleń płuc u dorosłych musi być antybiotyk skuteczny wobec *S. pneumoniae*, czyli głównie amoksycyлина w dawce 1,0 g 3 razy na dobę doustnie lub ampicylina 1,0 g w 4 dawkach dobowych dożylnie. U osób młodych z łagodnym przebiegiem schorzenia, szczególnie w przypadkach wymagających pozajelitowego podania leku, można stosować jako lek pierwszego rzutu makrolid. U chorych ze średnio ciężkim przebiegiem, a wymagających podania leku pozajelitowo, można stosować w pierwszym rzucie amoksycylinę z klawulanianem w dawce 1,2 g trzy razy dziennie dożylnie.

W przypadkach pozaszpitalnego zapalenia płuc o ciężkim przebiegu z wymaganym pobytem na oddziale intensywnej terapii rekomendowane jest podawanie ceftriaksonu lub cefotaksymu łącznie z makrolidem. Czas leczenia w przypadkach niepowikłanych, o lekkim lub średnio ciężkim przebiegu powinien wynosić ok. 7 dni lub ok. 3 dni od momentu uzyskania stabilizacji stanu klinicznego.

Gdy w leczeniu pierwszego rzutu została zastosowana amoksycyлина, a nie ma widocznej poprawy, należy kontynuować

antybiotykoterapię cefalosporynami III generacji (cefotaksym, ceftriakson) łącznie z makrolidem.

Ten model antybiotykoterapii nie jest jednak optymalny w przypadku zapalenia wywołanych przez *S. aureus* i *P. aeruginosa*. Jeżeli u chorego z pozaszpitalnym zapaleniem płuc wystąpi reakcja uczuleniowa typu późnego na penicylinę, można stosować ceftriakson lub cefotaksym zgodnie z aktualnymi rekomendacjami NPOA. Są to antybiotyki skuteczne w eradykacji *S. pneumoniae* w następujących dawkach:

- cefotaksym – 1,0-2,0 g 3 razy na dobę
- ceftriakson – 1,0-2,0 g raz na dobę (zależnie od ciężkości zakażenia)
- cefuroksym – początkowo dożylnie w dawce 0,75-1,5 g 3 razy na dobę, a następnie doustnie aksetyl cefuroksymu w dawce 250-500 mg 2 razy na dobę.

Gdy nie można w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych podać antybiotyków beta-laktamowych ze względu na reakcję nadwrażliwości typu I, można stosować:

- makrolidy:
  - klarytromycynę – 500 mg 2 razy na dobę doustnie
  - azytromycynę – 500 mg raz na dobę dożylnie przez 2 dni, następnie 500 mg raz na dobę doustnie przez 3-5 dni
- w cięższych przypadkach należy stosować glikopeptydy lub linezolid z ciprofloksacyną
- w monoterapii stosuje się moksifloksacynę doustnie w jednej dawce dobowej, wynoszącej 400 mg.

### **Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)**

Czynniki etiologiczne wywołujące zaostrzenie przebiegu POChP to: rinowirusy (20-

-25% przypadków), wirusy grypy, paragrypy, RSV, koronawirusy, adenowirusy – 5-10% przypadków zaostrzenia choroby. Bakterie są przyczyną ok. 50% zaostrzeń POChP. Głównie to: *H. influenzae* – 20-30%, *S. pneumoniae* – 10-15%, *M. catarrhalis* – 10-15%, *C. pneumoniae* i inne atypowe – 5-10%, *M. pneumoniae* – 1-2% przypadków [17,24,25].

Bakterie występujące w ciężkich zaostrzeniach POChP w mniejszej liczbie przypadków to: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. [12].

W infekcyjnych zaostrzeniach POChP zaleca się krótkotrwałe układowe podawanie glikokortykosteroidów do 14 dni i tlenoterapię.

### **Antybiotykoterapia w warunkach ambulatoryjnych**

Wybór antybiotyku dokonywany jest na podstawie regionalnych danych dotyczących lekowrażliwości. Antybiotyk powinien obejmować swoim spektrum *S. pneumoniae* i *H. influenzae*.

Antybiotykiem z wyboru jest amoksycylina, a w przypadkach nadwrażliwości typu późnego na amoksycylinę należy zastosować cefuroksym. W przypadkach nadwrażliwości typu I zalecane jest zastosowanie makrolidów (np. klarytromycyny lub azytromycyny) albo fluorochinolonu działającego na *S. pneumoniae* (np. lewofloksacyna, moksifloksacyna, ale nie ciprofloksacyna, gdyż nie wykazuje dostatecznie wysokiej skuteczności wobec tej bakterii).

### **Antybiotykoterapia w warunkach szpitalnych**

Wybór antybiotyku:

- spektrum wybieranego antybiotyku powinno obejmować swym działaniem *S. pneumoniae* i *H. influenzae*

- zalecane jest dodatkowo podanie antybiotyku aktywnego wobec *P. aeruginosa* u chorych wcześniej hospitalizowanych, często hospitalizowanych (>4 razy na rok) lub po niedawnej antybiotykoterapii (ostatnie 90 dni) oraz u chorych, u których wcześniej izolowano z dróg oddechowych *P. aeruginosa*.

Przy braku stwierdzenia zakażenia *P. aeruginosa* zaleca się stosowanie:

- amoksyliny/ampicyliny dożylnie
- amoksyliny z klawulanianem
- cefalosporyny II generacji (cefuroksym).

W przypadkach stwierdzenia zakażenia *P. aeruginosa* należy wziąć pod uwagę antybiotykowrażliwość wcześniej wyizolowanych szczepów.

W monoterapii powinno się stosować moksifloksacynę, lewofloksacynę, penicylinę z inhibitorem beta-laktamaz, wykazującą aktywność wobec *P. aeruginosa* (piperacylina z tazobaktamem, tikarcyлина z kwasem klawulanowym) lub ceftazydym.

W leczeniu skojarzonym należy zastosować jeden z antybiotyków spośród zalecanych u chorych bez czynników ryzyka rozwoju zakażenia *P. aeruginosa*, łącznie z ciprofloksacyną.

## Podsumowanie

Przedstawione powyżej zalecenia nie omawiają wszystkich możliwych czynników etiologicznych zapalenia dróg oddechowych. Ilekroć jest to możliwe, zaleca się wykonanie badania mikrobiologicznego, mającego na celu zidentyfikowanie czynnika etiologicznego zakażenia oraz – w przypadku bakterii – określenie jego wrażliwości na antybiotyki, a w konsekwencji umożliwienie zastosowania terapii celowanej.

## Piśmiennictwo

1. [http://www.kompat.pan.pl/images/stories/pliki/pdf/wytuczne\\_opinie/zakazenia.pdf](http://www.kompat.pan.pl/images/stories/pliki/pdf/wytuczne_opinie/zakazenia.pdf). Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk.
2. Narodowy Plan Zdrowotny na lata 2004-2013. Minister Zdrowia, Warszawa 2003.
3. Zaremba M. L. Mikrobiologia lekarska. Wyd. 3. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004, ss.708-709.
4. Plusa T. Wytucznie i zalecenia w chorobach układu oddechowego. Przew Lek 2007, 2: 139-146.
5. Jahnz-Różyk K. Wybrane aspekty rozpoznawania i leczenia bakteryjnych zakażeń układu oddechowego u dorosłych. Int Rev Allergol Clin Immunol Family Med. 2013, 19(1): 35-41.
6. Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015. Załącznik do Uchwały Rady Ministrów Nr. 90/2007 z 15 maja 2007 r.
7. Podsiadłowicz-Borzęcka M., Sobocińska A., Stelmach I. Przyczyny nawracających zakażeń układu oddechowego u dzieci. Wiad Lek 2006, 59 (1-2): 97-104.
8. Skoczyńska A., Kadłubowski M., Waško I. i wsp. Resistance patterns of selected respiratory tract pathogens in Poland. Clin Microbiol. Infect 2007, 13(4): 377-383.
9. Kadłubowski M., Skoczyńska A., Klarowicz A. i wsp. Antimicrobial susceptibility of the bacteria causing community-acquired respiratory tract infections in Poland: 2005-2006 (continuation of the Alexander Project). 18th ECCMID, Barcelona, 2008 abstract p. 674.
10. [http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/PROJEKT\\_ALEXANDER\\_LATA\\_2006-2008.pdf](http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/PROJEKT_ALEXANDER_LATA_2006-2008.pdf)
11. Hryniewicz W. Alexander Project – 5 lat w Polsce. Pol Merk Lek 2003, 14: 5-8.
12. <http://www.korl.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>
13. Gwalmey J. Acute community acquired sinusitis. Clin Inf Dis J 1996, 22: 1209-1223.
14. <http://www.mp.pl/oit/oddechowy/show.html?id=82961>. Dostęp online: 22.03.2013.
15. Panaszek B. Znaczenie bakterii wewnątrzkomórkowych w etiologii zakażeń dolnych dróg oddechowych – implikacje terapeutyczne. Pol Merk Lek 2005, XIX/113: 609-613.
16. Ward J.I., Cherry J.D., Chang S.J. i wsp. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med 2005, 353: 1555-1563.
17. Korppi M., Kotaniemi-Syrjänen A., Waris M. i wsp. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: a comparison with respiratory syncytia virus bronchiolitis. Pediatr Infec Dis J 2004, 23: 995-999.
18. Garofalo R., Hintz K., Hil V. i wsp. A comparison of epidemiologic and immunologic features of bronchiolitis caused by influenza virus and respiratory syncytial virus. J Med Virol 2005, 75: 282-289.
19. Correia P., Brito M. J., Newes C. i wsp. Respiratory syncytia caused by Chlamydia pneumoniae. Acta Med Pat 2005, 18: 315-321.
20. Bigos M., Łysakowska M., Wasiela M. Zakażenia okotoprodowe o etiologii Streptococcus agalactiae. Post Mikrobiol 2012, 52(4): 299-308.
21. Semczuk K., Dzierżanowska-Fangrat K., Łopaciuk W. i wsp. Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae isolated from children with community acquired respiratory tract infections in Central Poland. Inf J Antimicrob Agents 2004, 23: 39-43.
22. Spurling G., Koneska K., Doust J. i wsp. Antibiotic for bronchiolitis in children. The Cochrane Database Syst Rev 2007, 1:CD005189.
23. Hryniewicz W. Zakażenia układu oddechowego wywołane przez bakterie atypowe. Nowa Klinika 1999, 6: 525-528.
24. MacFarlane J., Holmes W., Gard P. Prospective study of the incidence, etiology and outcome of adult respiratory tract illness in the community. Thorax 2001, 56: 109-114.
25. Sethi S., Murphy T., Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 2008, 359: 2355-2365.

Adres Autora: dr n. med. Robert Kuthan  
e-mail: rkuthan@yahoo.com