

Stosowanie azytromycyny w praktyce ambulatoryjnej

Azithromycin in outpatient setting

Katedra i Zakład Ogólnej Biologii Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Wiczkowski

Adres do korespondencji: Katedra i Zakład Ogólnej Biologii Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
ul. H. Jordana 19, 41-808 Zabrze

Badanie zrealizowano we współpracy z Europharma M. Rachtan Sp. z o.o., w ramach grantu ufundowanego przez firmę Sandoz Polska

Streszczenie

Wstęp: Azytromycyna, antybiotyk makrolidowy o szerokim spektrum aktywności i dogodnym sposobie dawkowania, jest powszechnie stosowana w praktyce ambulatoryjnej we wszystkich grupach wiekowych powyżej 2. roku życia. Celem badania było zebranie danych na temat ambulatoryjnego stosowania preparatów azytromycyny w aspekcie przyczyn, które składają się na ostateczne decyzje terapeutyczne. **Materiał i metoda:** Projekt zrealizowano w formie retrospektywnego ankietowego badania, opartego na udokumentowanych przypadkach leczenia azytromycyną w warunkach ambulatoryjnych. Zebrano dane demograficzne oraz anamnestyczne: rozpoznanie choroby, zastosowany schemat terapeutyczny, przyczyny podjętej decyzji, ewentualną realizację wizyty kontrolnej i zakres adherencji terapeutycznej. Otrzymane dane poddano analizie statystycznej za pomocą programu Statistica 9.0 PL. **Wyniki:** Analizie poddano 27 850 przypadków leczenia azytromycyną pacjentów powyżej 2. roku życia. Wskazania do leczenia azytromycyną obejmowały głównie schorzenia układu oddechowego o prawdopodobnie bakteryjnej etiologii. Większość kuracji zlecano na podstawie obrazu klinicznego. W około 20% przypadków azytromycynę włączono jako antybiotyk II rzutu. Jedna trzecia przypadków nie wymagała wizyty kontrolnej, natomiast spośród zaleconych zrealizowano około 70%. Prawie 96% chorych nie zastosowało leczenia zgodnie z zaleconym schematem pomimo na ogół dobrej tolerancji leku. **Wnioski:** 1) W praktyce ambulatoryjnej azytromycyna stosowana jest głównie jako antybiotyk pierwszego rzutu, przede wszystkim w schorzeniach układu oddechowego, pomimo danych epidemiologicznych wskazujących na głównie wirusową etiologię tych schorzeń. 2) Powszechną praktyką jest empiryczne włączanie leczenia azytromycyną, postrzegana jako lek wysoce skuteczny. 3) Pomimo dobrej tolerancji leku i łatwego sposobu dawkowania niemal wszyscy pacjenci nie zrealizowali w pełni zaleconej kuracji. 4) Wiedza z zakresu racjonalnego stosowania antybiotyków powinna być w polskim społeczeństwie szeroko propagowana.

Słowa kluczowe: azytromycyna, badanie retrospektywne, praktyka ambulatoryjna, antybiotykoterapia empiryczna, adherencja terapeutyczna

Summary

Introduction: Azithromycin, broad spectrum macrolide antibiotic with familiar therapeutic schedule has been commonly used in outpatient clinical practice in patients over 2 years. The aim of the study was to gain the data of azithromycin preparations usage, focusing on the causes resulting in final therapeutic decisions. **Material and method:** Project had been realized as a retrospective survey based on documented cases of azithromycin therapies realized in outpatient setting. The demographic and anamnestic data were collected, as: diagnosis made, therapeutic schedule, causes of such decisions, eventually recommended control visit and patient's therapeutic adherence. Data obtained were statistically analysed with Statistica 9.0 PL software. **Results:** The 27 850 cases of azithromycin usage in patients over 2 years were analysed. The main indications for azithromycin therapy were the respiratory tract infections, probability of bacterial aetiology. The decisions were made mostly upon clinical examination. In about 20% of cases azithromycin was used as a second one antibiotic. One third of cases were not recommended the control visit, but from the rest only about 70% were realized. Almost 96% of patients did not realized the treatment according to recommended schedule despite the mostly well treatment tolerance. **Conclusions:** 1) In outpatient clinical practice azithromycin is used mainly as an antibiotic of first choice, mostly in respiratory tract infections, despite epidemiological data suggesting

their mainly viral aetiology. 2) The common practice is an empirical azithromycin recommendation, judged as a highly effective therapy. 3) Except of good tolerance and familiar treatment schedule, almost all of patients did not realized the treatment completely. 4) The knowledge of rational antibiotics usage should be widely propagated in Polish community.

Key words: azithromycin, retrospective study, outpatient setting, empirical antibiotic therapy, therapeutic adherence

WSTĘP

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym, należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Działa wobec większości Gram-dodatnich i Gram-ujemnych bakterii tlenowych i beztlenowych oraz bakteryjnych czynników chorobotwórczych, takich jak: *S. aureus* wrażliwe na metycylinę, *S. pneumoniae* wrażliwe na penicylinę, *S. pyogenes* (grupa A), *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *L. pneumophila*, *M. catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *E. coli*, *N. gonorrhoeae*, *C. perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *B. burgdorferi*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *C. pneumoniae*, kompleks *Mycobacterium avium*, *M. pneumoniae*, *C. jejuni*, *H. pylori*. Hamuje wzrost pierwotniaków *E. histolytica*, *T. gondii* i *P. falciparum*. Mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy białka w komórce bakteryjnej (poprzez wiązanie z podjednostką 50S rybosomu). Azytromycyna działa bakteriostatycznie, jednakże wobec niektórych drobnoustrojów w większych stężeniach może działać bakteriobójczo⁽¹⁻³⁾. Ważną klinicznie cechą antybiotyków makrolidowych jest ich zdolność penetrowania do tkanek. Wchłonięty z przewodu pokarmowego antybiotyk przenika do krwi, ale również do komórek fagocytujących, z których jest następnie stopniowo uwalniany w miejscu ich gromadzenia, czyli w ognisku zakażenia⁽⁴⁾. Dla efektywności terapii stężenie lecznicze uzyskiwane w tkankach, gdzie toczy się proces zapalny, jest istotniejsze niż stężenie leku w surowicy. Okres półtrwania wynosi 10-14 godzin, a w końcowej fazie eliminacji nawet 68 godzin. Stwierdzono, że stężenie terapeutyczne azytromycyny w tkankach utrzymuje się jeszcze około 5-7 dni po podaniu doustnie ostatniej dawki⁽⁵⁾. Azytromycyna nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Lek jest w niewielkim stopniu metabolizowany w wątrobie, natomiast wydalanie niezmienionej postaci azytromycyny następuje głównie z kałem, a w około 6% z moczem. Nie ma potrzeby modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz z umiarkowaną niewydolnością wątroby i nerek⁽²⁾. Spektrum aktywności oraz farmakokinetyka pozwalają na zastosowanie tego antybiotyku w ostrych zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych, ucha środkowego oraz skóry i tkanek miękkich, we wczesnej fazie boreliozy, zakażeniach cewki moczowej i szyjki macicy^(2,6). Często lekami

pierwszego rzutu stosowanymi ambulatoryjnie w empirycznym leczeniu schorzeń o prawdopodobnie bakteryjnej etiologii są penicyliny lub cefalosporyny niższych generacji, poza szczególnymi przypadkami azytromycyna bywa stosowana jako lek drugiego rzutu^(7,8). Niemniej zgodnie z Rekomendacjami Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego z 2003 roku w przypadku, gdy objawy jednoznacznie wskazują na możliwość zakażenia bakterią atypową, w leczeniu stosuje się makrolidy II generacji, w tym azytromycynę⁽⁹⁾. O przebiegu leczenia azytromycyną w innych wskazaniach często decydowały łatwiejszy schemat dawkowania, krótszy czas leczenia (3-5 dni *versus* 7-10 dni w przypadku innych antybiotyków) i szybsze uzyskanie efektu klinicznego. Badania światowe wykazują, że 1/3 wszystkich ordynowanych w praktyce ambulatoryjnej antybiotyków zlecała jest w przeziębieniach, infekcjach górnych dróg oddechowych i zapaleniu oskrzeli⁽¹⁰⁾. Pomimo dostępnej wiedzy, że 70-80% infekcji górnych dróg oddechowych powodowane jest przez wirusy, w terapii stosowane są antybiotyki, co wiąże się z narastającym zjawiskiem antybiotykooporności⁽¹¹⁾.

Na decyzję o włączeniu antybiotyku wpływa podejrzenie, że infekcja może być spowodowana przez bakterie wrażliwe na antybiotyk, przekonanie, że infekcja wirusowa może prowadzić do wtórnej infekcji bakteryjnej, a czasem fakt, że pacjent oczekuje leczenia antybiotykiem – szeroka możliwość dostępu do informacji powoduje, że współczesnemu lekarzowi trudniej jest przekonać pacjenta do proponowanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

CEL PRACY

Projekt zakładał zebranie danych na temat ambulatoryjnego stosowania preparatów azytromycyny w aspekcie wskazań, terapii pierwszorazowej bądź kolejnych oraz przesłanek, które składają się na ostateczne decyzje terapeutyczne.

MATERIAŁ I METODA

Projekt zrealizowano w formie ankiety wypełnianej retrospektywnie przez 544 lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, którzy w leczeniu swoich pacjentów zastosowali preparat azytromycyny; ankieta obejmowała

dane z dwóch kolejnych wizyt. Zdefiniowano następujące kryteria kwalifikacji przypadków:

- pacjent, u którego w leczeniu infekcji o etiologii bakteryjnej/prawdopodobnie bakteryjnej zastosowano preparat azytromycyny zgodnie ze wskazaniami;
- lekarz biorący udział w realizacji projektu osobiście przeprowadził leczenie i ma pełny wgląd w dokumentację medyczną pacjenta.

Każdy lekarz podsumował w tej formie przebieg leczenia 50 pacjentów, co pozwoliło na objęcie analizą danych z przeprowadzenia 27 850 kuracji w warunkach ambulatoryjnych. Na podstawie dokumentacji źródłowej odnotowane zostały dane demograficzne, rozpoznanie choroby, która była przyczyną włączenia leczenia preparatem azytromycyny, postać leku oraz zastosowana dawka i zlecony czas kuracji. Zgromadzono dane, czy azytromycyna była stosowana jako pierwszy antybiotyk w leczeniu aktualnego schorzenia, czy też jako lek drugiego rzutu wobec braku/niezadowalającego efektu terapeutycznego bądź nietolerancji uprzednio włączonej antybiotykoterapii, oraz informacje na temat przesłanek, jakimi kierował się lekarz zlecający kurację preparatem azytromycyny (obraz kliniczny, przesłanki epidemiologiczne, dane źródłowe co do skuteczności stosowania azytromycyny u pacjenta w przeszłości, wyniki ewentualnych badań bakteriologicznych, z uwzględnieniem opcji, że pacjent żądał leczenia tym antybiotykiem, nie wyrażając zgody na inny rodzaj antybiotykoterapii). Odnotowano dane na temat rozpoznanych u pacjenta schorzeń towarzyszących i przewlekle stosowanych z tego powodu leków. Informacje dotyczące przebiegu pierwszej wizyty uzupełniało odnotowanie ewentualnego zlecenia w ramach tej wizyty badań dodatkowych oraz faktu, czy i po jakim czasie zalecono wizytę kontrolną. Ankieta zawierała również pytania o przebieg drugiej wizyty, a szczegól-

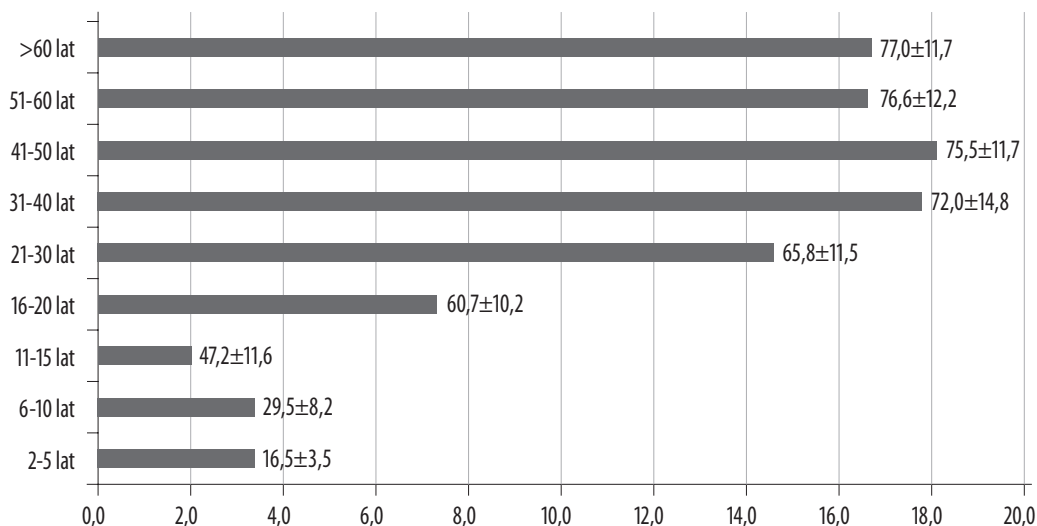
nie o zakres realizacji terapii i przyczyny ewentualnych odstępstw oraz tolerancji leczenia przez pacjenta. O ile zlecono badania dodatkowe, a ich wyniki zostały odnotowane w dokumentacji źródłowej, fakty te zostały zamieszczone w ankiecie. Podczas wizyty kontrolnej odnotowano też dalsze decyzje lekarza prowadzącego: zakończenie leczenia, kontynuacja terapii, skierowanie do specjalisty bądź oddziału szpitalnego.

Otrzymane dane poddano analizie statystycznej przy wykorzystaniu programu Statistica 9.0 PL. Dane przedstawiono w formie tabel licznosci i tabel wielozdzielczych, gdzie uwidoczniono strukturę badanych zjawisk, oraz na rysunkach.

WYNIKI

Badanie ankietowe zrealizowano w grupie 27 850 pacjentów, wśród których ponad połowę stanowiły osoby płci żeńskiej – 55,7%. Ponieważ azytromycynę można stosować od 2. roku życia (przy masie ciała 10 kg i większej) oraz u osób dorosłych, ogół pacjentów prezentował szerokie spektrum wiekowe. Po wydzieleniu poszczególnych przedziałów wiekowych okazało się, że pacjenci poniżej 20. roku życia stanowili łącznie 16,1% badanej grupy (2-5 lat – 3,4%, 6-10 lat – 4,3%, 11-15 lat – 2,0%, 16-20 lat – 7,3%), natomiast pacjenci w kolejnych, wydzielonych co 10 lat przedziałach reprezentowani byli porównywalnie często: 21-30 lat – 14,6%, 31-40 lat – 17,8%, 41-50 lat – 18,1%, 51-60 lat – 16,7%, powyżej 60 lat – 16,7%. Odsetkowy udział poszczególnych grup wiekowych w badanej populacji wraz ze średnią masą ciała pacjentów w obrębie wydzielonych przedziałów zilustrowano na rys. 1.

Pacjenci rekrutowali się z różnych obszarów urbanistycznych, 1/3 stanowili mieszkańcy terenów wiejskich.



Rys. 1. Struktura wieku grupy badanej wraz ze średnią masą ciała pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych

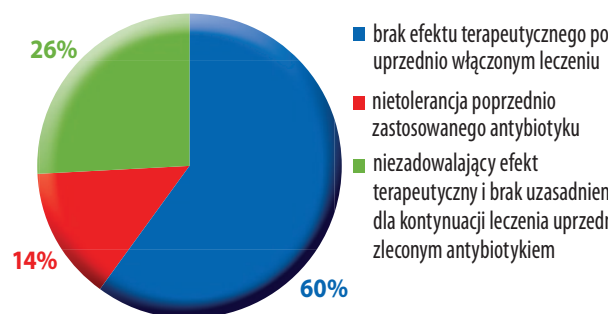
Analizie poddano spektrum rozpoznań, będących przyczyną zlecenia kuracji azytromycyną, wraz ze schematem dawkowania oraz faktem, czy była ona zlecona jako antybiotyk pierwszego rzutu, czy kolejny. Szczegółowa analiza uwzględnia rozpoznania ustalone z częstością >1% w badanej grupie pacjentów, jej wyniki zebrano w tabeli 1. W opracowaniu, podobnie jak w ankiecie, rozpoznania kodowano zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10 (ICD-10). W przedziale diagnoz stawianych z częstością (0,5%; 1%) znalazły się jednostki H66, J30, J32, J40, J22, J42 i J21 oraz takie, w których azytromycynę stosowano jedynie jako lek I rzutu: L70, J41 i J45. Jako antybiotyk kolejny w leczeniu azytromycyną została zastosowana w 21,4% przypadków. Powody, dla których azytromycyną była włączona w drugim rzucie leczenia, podsumowano w trzech podstawowych grupach przyczyn i zilustrowano na rys. 2. Fakt, że większość przyczyn łączyła się z brakiem efektu lub niezadowalającym efektem leczenia poprzednim antybiotykiem, wskazuje, że w warunkach empirycznego ordynowania antybiotykoterapii istnieje spore prawdopodobieństwo niepowodzeń terapeutycznych. Wybór azytromycyny jako antybiotyku kolejnego wobec nietolerancji leczenia poprzednim antybiotykiem sugeruje, że ta substancja czynna jest postrzegana jako lek dobrze tolerowany. Możliwość realizacji kolejnej terapii w ciągu 3-5 dni na pewno jest czynnikiem wspierającym taki wybór.

Ankieta zawierała pytanie o przyczyny podjęcia decyzji o włączeniu do leczenia azytromycyny. Możliwe do wyboru opcje (również w połączeniach, jeśli miała miejsce taka koincydencja) to:

- A – obraz kliniczny;
- B – wyniki badań bakteriologicznych;
- C – aktualna sytuacja epidemiologiczna;
- D – dane, gdzie udokumentowano dobry efekt terapeutyczny po uprzednim stosowaniu azytromycyny w leczeniu tego pacjenta;
- E – żądania pacjenta, który nie zgadza się na leczenie innym antybiotykiem.

Częstość zaistnienia wyżej wymienionych przyczyn zebrano zarówno dla przypadków zastosowania azytromycyny w leczeniu I rzutu, jak i jako kolejnej opcji terapeutycznej (tabela 2).

Pacjenci grupy badanej w 37,3% przypadków byli obciążeni dodatkowymi schorzeniami, jak również stosowali z tego powodu leki. Najczęściej odnotowywanym schorzeniem było nadciśnienie tętnicze (69,3%). Kolejnymi co do częstości schorzeniami były przewlekła choroba niedokrwienna serca (17,5%) oraz cukrzyca insulinozależna (14,0), występująca w badanej grupie tak samo często jak łącznie astma oskrzelowa (7,1%) i przewlekłe zaporowe choroby płuc (7,0%). W związku z powyższym najczęściej ordynowanymi lekami były substancje stosowane w leczeniu tych scho-



Rys. 2. Główne przyczyny włączenia azytromycyny w kolejnym rzucie antybiotykoterapii w badanej grupie chorych

zeń, czyli preparaty zawierające blokery receptorów β -adrenergicznych, inhibitory konwertazy angiotensyny, metforminę, sartany oraz kwas acetylosalicylowy. Włączenie azytromycyny było w ogromnej większości przypadków działaniem empirycznym, badania dodatkowe zlecono u 8,9% chorych, w tym badanie RTG u 61,8% i bakteriologiczne u 11,3%; badania ultrasonograficzne stanowiły 2,2% zleconych procedur. Jedną czwartą zleczanych badań dodatkowych (24,7%) stanowiły różne rodzaje analiz, w tym m.in. badanie morfologii krwi obwodowej, badanie ogólne moczu, stężenie białek ostrej fazy, hormonów tarczycy, badania serologiczne w kierunku zakażenia *B. burgdorferi* czy tomografia komputerowa zatok obocznych nosa.

W ocenie lekarza prowadzącego terapię z zastosowaniem azytromycyny 1/3 chorych nie wymagała kontroli po zakończeniu leczenia, natomiast w przypadku 67% zalecono wizytę kontrolną. Najczęściej termin kontroli wyznaczano po 6-7 dniach (52%) oraz po 4-5 dniach

Odnotowane przyczyny włączenia azytromycyny	Lek I rzutu [%]	Kolejny antybiotyk [%]
A	69,6	64,0
C	8,1	12,6
A+C	5,3	5,1
D	5,3	4,7
A+E	4,3	4,7
A+D	3,7	4,1
E	2,5	3,3
A+D+E	0,4	0,5
D+E	0,3	0,5
A+C+E	0,1	0,5
B+D	0,3	0,0
A+B	0,1	0,0

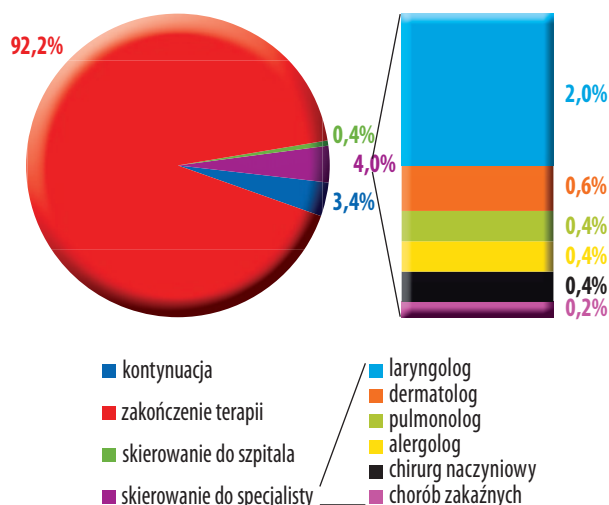
A – obraz kliniczny;
 B – wyniki badań bakteriologicznych;
 C – aktualna sytuacja epidemiologiczna;
 D – dane, gdzie udokumentowano dobry efekt terapeutyczny po uprzednim stosowaniu azytromycyny w leczeniu tego pacjenta;
 E – preferencje pacjenta, który nie zgadza się na leczenie innym antybiotykiem.

Tabela 2. Przyczyny wyboru azytromycyny jako leku I rzutu bądź kolejnej opcji terapeutycznej w badanej grupie chorych

(26%). Kontrolę już po 2-3 dniach zalecono 10,9% chorych, zdecydowanie rzadsze było zalecenie wizyty kontrolnej po 8-10 dniach (7,4%) czy ponad 10 dniach (3,7%). Oczywiście nie wykluczało to możliwości realizacji wizyty kontrolnej w sytuacji, gdy pacjent sam się zgłasza pomimo braku takiego zalecenia, gdyż w dalszym ciągu odczuwa dyskomfort.

W tak zdefiniowanej sytuacji nie odnotowano przypadków realizacji wizyt kontrolnych pacjentów, którzy nie otrzymali takiego zalecenia, natomiast spośród chorych, u których w ocenie lekarza taka wizyta była wskazana, zgłosiło się 74,5%. Znamienita większość (89,6%) zgłosiła się w ustalonym terminie, około 7% później, niż zalecono, natomiast około 3% chorych zgłosiło się wcześniej, niż ustalono. Z wynikami zleconych uprzednio badań dodatkowych na wizytę kontrolną zgłosiło się 9,6% pacjentów. Z grupy pacjentów, którzy otrzymali zlecenie wykonania badań dodatkowych, na wizytę kontrolną zgłosiło się 90%, spośród których jedynie 59,33% wykonało sugerowane badania. Tym samym nawet niewielki zakres zaplanowanych badań dodatkowych zrealizowano i wykorzystano zaledwie w połowie. Podczas wizyty kontrolnej odnotowano, czy pacjent zrealizował zalecaną kurację azytromycyną, czy zażył wszystkie dawki zgodnie ze schematem, a jeśli nie – jakie były tego przyczyny. W analizowanej grupie chorych nie było przypadków całkowitego braku zastosowania azytromycyny, natomiast ogromna większość chorych – 96% – nie zastosowała całej zalecanej kuracji. Chorzy, którzy zastosowali kompletną kurację, zostali poproszeni o ocenę tolerancji stosowanego leczenia (tabela 3).

W trakcie wizyty kontrolnej lekarz prowadzący po dokonaniu oceny stanu klinicznego i ewentualnych wyników wykonanych badań dodatkowych podejmował decyzję o zakończeniu leczenia bądź jego kontynuacji – w warunkach szpitalnych, poradni specjalistycznej lub w poradni macierzystej. W zdecydowanej większości przypadków zalecona terapia okazała się skuteczna i pacjent nie wymagał dalszego leczenia. O kontynuacji terapii przy zastosowaniu antybiotyku innego niż azytromycyna zdecydowano w przypadku 3,4% chorych, nieco więcej – 4% chorych – skierowano celem dalszego leczenia do poradni specjalistycznych, w tym w połowie przypadków była to poradnia laryngologiczna.



Rys. 3. Decyzje podejmowane na podstawie oceny stanu klinicznego chorych grupy badanej po przeprowadzeniu leczenia azytromycyną

Kontynuacji leczenia w warunkach szpitalnych wymagało 0,4% chorych. Omówione dane zilustrowano na rys. 3.

OMÓWIENIE

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym należącym do grupy makrolidów nowej generacji, wykazuje aktywność wobec szeregu patogenów. Drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę mogą stanowić przyczynę infekcji w obrębie różnych tkanek i narządów, stąd możliwość zastosowania tego antybiotyku w licznych stanach klinicznych. Dostępność różnych postaci farmaceutycznych tej substancji czynnej: syropu, proszku do sporządzania zawiesiny, tabletek i kapsułek, pozwala na elastyczne dostosowanie sposobu dawkowania do wieku, masy ciała i preferencji pacjenta⁽¹²⁾.

W badanej grupie chorych, tworzonej przez osoby reprezentujące szerokie spektrum wiekowe (od powyżej 2. roku życia do powyżej 60. roku życia) i zamieszkałe zarówno w miastach, jak i na terenach wiejskich, podstawowym wskazaniem do stosowania azytromycyny okazały się schorzenia układu oddechowego (tabela 1). Ponad połowa (52,72%) przypadków to kolejno: J02 – ostre zapalenie gardła, J06 – ostre zakażenie

Kuracja częściowa: 96%		Kuracja zgodnie z zaleceniem: 4%	
Przyczyny	%	Tolerancja	%
Szybka poprawa, pacjent uznał kontynuację za niecelową	50,0	Bardzo dobra, bez działań niepożądanych	94,2
Działania uboczne – pacjent odstawił lek	27,3	Dobra, wystąpiły opisywane działania uboczne, ale w akceptowalnym nasileniu	4,8
Przyczyny organizacyjne	22,7	Zła, ale pacjent miał świadomość, że kuracja powinna być pełna	1,0
Inne	0,0		

Tabela 3. Realizacja zaleconej kuracji azytromycyną w badanej grupie chorych, tolerancja leczenia i przyczyny odstępstw od schematu leczniczego

ICD-10	Leczenie I rzutu Dawka [mg]/dni/formulacja (%)	Kolejny antybiotyk Dawka [mg]/dni/formulacja (%)
J02 (20,22%)	83,33%	16,67%
	150/3; P 100%	100/3; P 100%
	200/3;200/4;200/5; P 100%	120/3; P 100%
	250/3;250/5;250/6; T 100%	150/3; P 100%
	300/3; P 100%; 300/5; T 100%	200/5; P 100%
	400/4; S 100%	500/3; T 90,5%; K 9,5%;500/4; T 100%
	500/2; T 100%; 500/3 T 99,3%; K 0,7%	500/5; T 80%; K 20%; 500/6; T 100%
500/5; 500/6; T 100%		
J06 (17,0%)	76,74%	23,26%
	100/3; P 100%; 100/4; S 100%	200/4; P 100%
	160/3; P 100%	250/5; 250/6; T 100%
	200/3; P 100%	500/3; 500/5; 500/6; T 100%
	250/3; T 100%	
	400/3; P 100%	
	500/3; T 98,2%; K 1,8%; 500/5; 500/6; T 100%	
J20 (15,5%)	75,64%	24,36%
	150/4; S 100%; 150/6; P 100%	150/6; P 100%
	180/3; P 100%	200/4; P 100%; 200/5; S 100%; 200/6; T 100%
	200/3; 200/4; 200/5; P 100%	250/6; T 100%
	250/4; P 100%; 250/3; 250/5; 250/6; T 100%	500/3; 500/5; 500/6; T 100%
	500/3; 500/4; 500/5; T 100%; 500/6; T 94,4%; K 5,6%	
	1000/6; T 100%	
J01 (8,4%)	81,18%	18,82%
	100/4; P 100%	250/6; T 100%
	500/3; 500/4; 500/5; T 100%	500/3; 500/5; 500/6; T 100%
	500/6; T 77,8%; K 22,2% 1000/6; T 100%	
J03 (8,1%)	80,49%	19,51%
	180/5; P 100%	150/6; T 100%
	200/5; 200/3; P 100%	500/3; 500/5; 500/6; T 100%
	250/5; 250/6; T 100%	
	500/3; T 89,8% K 10,2% 500/4; 500/5; 500/6; T 100%	
J04 (7,4%)	89,33%	10,67%
	200/3; P 100%	250/4; P 100%
	250/6; T 100%	500/3; 500/5; 500/6; T 100%
	500/3; T 96,6; K 3,4% 500/4; 500/5; 500/6; T 100%	
J00 (4,1%)	87,80%	12,20%
	250/3; T 100% 500/3; 500/6; T 100%; 500/5; K 100%	500/3; 500/6; T 100%
J18 (2,4%)	62,50%	37,50%
	200/5; P 100%	250/6; T 100%
	250/10; 250/12; T 100% 500/3; 500/6; T 100%	500/3; T 75%; K 25%; 500/6; T 100%
J44 (1,4%)	78,57%	21,43%
	250/6; T 100% 500/3; T 71,4%; K 28,4%; 500/6; T 100%	250/6; K 100% 500/5; T 100%
H65 (1,1%)	63,64%	36,36%
	200/3; P 100%; 200/6; T 100%	150/3; P 100%
	500/3; 500/5; T 100%	200/4; P 100% 250/6; T 100% 500/3; T 100%

K – kapsułki; P – proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej; T – tabletki powlekane; S – syrop.

Tabela 1. Rozpoznania ustalone z częstością >1% będące przyczyną włączenia do leczenia azytromycyny, zarówno jako leku I rzutu, jak i kolejnego antybiotyku w leczeniu danej jednostki chorobowej wraz ze zlecanym dawkowaniem

górnym dróg oddechowych o umiejscowieniu mnogim lub nieokreślonym oraz J20 – ostre zapalenie oskrzeli. Co więcej, w przypadku każdej diagnozy stawianej w badanej grupie z częstością powyżej 1% azytromycyna w ogromnej większości była zastosowana jako lek pierwszego rzutu. Należy domniemywać, że przyczyna tych stanów chorobowych została oceniona jako bakteryjna/prawdopodobnie bakteryjna.

Racjonalne leczenie zakażeń wymaga znajomości czynników etiologicznych zakażeń, aktywności wybieranego antybiotyku wobec spodziewanego patogenu oraz oczywiście farmakokinetyki i działań niepożądanych antybiotyku^(13,14).

Około 85% ostrych zapaleń gardła ma etiologię wirusową i wymaga jedynie leczenia objawowego. Wyjątkiem są pacjenci w przedziale wieku 3-15 lat, u których około 30% zapaleń gardła może mieć etiologię paciorkowcową (*S. pyogenes*). Za wskazanie do antybiotykoterapii uważany jest dodatni wynik badania mikrobiologicznego przy współistnieniu typowych objawów klinicznych⁽¹⁵⁾. W sytuacji, gdy nie ma możliwości potwierdzenia infekcji bakteryjnej za pomocą np. szybkiego testu immunooptycznego, można posłużyć się zmodyfikowaną skalą Centora, która pozwala na ocenę prawdopodobieństwa występowania anginy paciorkowcowej na podstawie objawów klinicznych. W tych okolicznościach antybiotykiem z wyboru pozostaje penicylina fenoksymetylowa, natomiast antybiotyk makrolidowy należy zastosować u pacjentów z nadwrażliwością na antybiotyki β-laktamowe⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Ostre zapalenie oskrzeli powodowane jest w ponad 80% zakażeniami wirusowymi, bakterie atypowe (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) powodują znikomy (~1%) odsetek zakażeń, nie zaleca się więc rutynowego stosowania antybiotyków u pacjentów z taką diagnozą. Rozpoznanie tej jednostki chorobowej również jest ustalane na podstawie objawów klinicznych i w większości przypadków nie ma potrzeby wykonywania badań dodatkowych. Jedynie w przypadkach wątpliwych diagnostycznie, u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób z długo utrzymującymi się objawami, wskazane jest wykonanie zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej⁽¹⁸⁾. Jeśli w obrazie klinicznym dominuje kaszel utrzymujący się ponad 3 tygodnie, mniej więcej 1/5 takich stanów wywołana jest pałeczką krztuśca (*Bordetella pertussis*) – w tym przypadku należy rozważyć antybiotykoterapię z zastosowaniem azytromycyny (ewentualnie klarytromycyny). Przy podejrzeniu krztuśca zaleca się wykonanie badań mikrobiologicznych w tym kierunku^(18,19).

Pomimo danych epidemiologicznych mówiących, że infekcje w obrębie dróg oddechowych mają w przeważającej części przypadków etiologię wirusową, praktyka ambulatoryjna wskazuje na przekonanie lekarzy praktyków, że antybiotyk – w tym przypadku azytromycyna – może być postępowaniem z wyboru. Przesłanki, któ-

re najczęściej decydowały o jej zastosowaniu, określono jako „obraz kliniczny” (tabela 2). Obraz kliniczny – czyli suma skarg pacjenta, występujących dolegliwości podmiotowych oraz odchyłeń od normy w badaniu fizykalnym – pozwala na ustalenie rozpoznania, głównie w zakresie narządu/układu narządów objętych procesem chorobowym/infekcją, natomiast nie oznacza możliwości precyzyjnego określenia patogenu⁽²⁰⁾. Lekarz podstawowej opieki medycznej nie dysponuje odpowiednim zapleczem laboratoryjnym, dlatego największe znaczenie ma jego osobiste doświadczenie wynikające z liczby przyjmowanych pacjentów. W warunkach ambulatoryjnych – a takie były przedmiotem analizy – decyzje terapeutyczne zapadają właśnie na podstawie „obrazu klinicznego”, a włączenie antybiotykoterapii jest głównie empiryczne^(8,21,22). W tych warunkach również wykonanie badań dodatkowych jest dla pacjenta dodatkowym obciążeniem – człowiek chory musi następnego dnia np. zgłosić się na czczo do laboratorium, gdzie zostanie pobrana krew czy materiał do badań bakteriologicznych, odbyć podróż do pracowni wykonującej badania obrazowe, nierzadko w kolejnym dniu zorganizować odbiór wyniku. Badania dodatkowe zlecono u niespełna 9% pacjentów, z czego badania bakteriologiczne stanowiły jedynie około 11%. Pozostałe zlecone analizy, z czego ponad 60% stanowiły badania obrazowe, służyły raczej do weryfikacji stanu pacjenta niż rozstrzygnięcia przyczyn infekcji. Ponadto zakres realizacji zleconych badań dodatkowych był daleki od oczekiwanego. Nie dziwi więc fakt, że w żadnym przypadku wynik badania bakteriologicznego nie stanowił wyjściowej przesłanki do zastosowania azytromycyny, przyczynę taką odnotowano jedynie w połączeniu z obrazem klinicznym bądź z faktem, że u pacjenta uprzednio uzyskano pozytywny efekt terapeutyczny po włączeniu tego antybiotyku.

Wśród przyczyn podjęcia decyzji o włączeniu azytromycyny, zarówno jako antybiotyku pierwszego rzutu, jak i następnego z kolei, na drugim miejscu znalazła się „sytuacja epidemiologiczna”. W tym pojemnym określeniu mogły znaleźć się przesłanki związane z wywiadem epidemiologicznym, kontakty pacjenta z innymi chorymi, u których zdefiniowano czynnik zakaźny albo u których podobne objawy zostały wyleczone z zastosowaniem azytromycyny. W ostatnim czasie klasyczny podział patogenów na szpitalne i pozaszpitalne nie jest już tak ścisły. Z jednej strony powszechne stosowanie antybiotyków jest główną przyczyną selekcji szczepów opornych i ich szerzenia się w środowisku, z drugiej tendencja do skracania pobytów szpitalnych i kontynuacji terapii w warunkach ambulatoryjnych sprawia, że pacjent trafia do środowiska poszpitalnego skolonizowany szczepami szpitalnymi. O ile w wielu dziedzinach medycyny wdrażane są standardy opracowane np. w Stanach Zjednoczonych czy Wielkiej Brytanii, o tyle w zakresie leczenia zakażeń stworzenie uniwer-

salnych wytycznych postępowania nie jest możliwe ze względu na rozprzestrzenienie różnych patogenów, jak również ich odmiennej lokalnie wrażliwości/oporności na leki. Polskie dane epidemiologiczne opracowywane są przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Bakterii, Ogólnopolską Sieć Monitorowania Lekooporności OPTY czy w ramach projektu Alexander. Dane te sugerują, że najważniejszą przyczyną bakteryjną pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego jest *Streptococcus pneumoniae*, a leczeniem pierwszego rzutu powinna stać się amoksyacylina⁽²³⁻²⁵⁾. Wielokrotnie podkreśla się też, że współczesny wyedukowany pacjent (prawie połowa dorosłych chorych grupy badanej to osoby wykonujące pracę umysłową) jest trudnym partnerem dla lekarza, domagając się leczenia zgodnego z własnymi wyobrażeniami i posiadanymi wiadomościami. W badanej grupie chorych przypadki pacjentów domagających się leczenia azytromycyną jako leku pierwszego rzutu stanowiły 2,5% grupy badanej. Poglądy pacjenta wraz z podobną oceną stanu klinicznego przez lekarza to kolejne 4,3% przypadków, następne ułamki procentu to przypadki udowodnionej skuteczności empirycznego zastosowania azytromycyny w poprzednich zachorowaniach pacjenta odnotowane w dokumentacji źródłowej, które stały się podstawą przekonania, że właśnie ten antybiotyk należy zastosować. W kontekście liczebności grupy badanej przekraczającej 27 000 pacjentów nie jest to zjawisko marginalne. W badaniach brytyjskich zastosowania antybiotyku najczęściej domagali się palacze papierosów lub osoby wcześniej leczone z dobrym efektem klinicznym⁽²⁶⁾.

Ponad 37% chorych w badanej grupie było równocześnie leczonych z powodu innych schorzeń, wśród których przeważało nadciśnienie tętnicze, ale również istotnie często występowały przewlekła choroba niedokrwienna serca, cukrzyca insulinozależna czy obturacyjne choroby układu oddechowego. Pacjenci obciążeni tymi schorzeniami często mniej sprawnie radzą sobie z eliminacją zakażeń bakteryjnych bądź są częściej narażeni na wtórne nadkażenia bakteryjne w przebiegu infekcji wirusowych. Ta okoliczność tłumaczy poniekąd szerokie stosowanie azytromycyny jako antybiotyku pierwszego rzutu w schorzeniach układu oddechowego, stanowiących dominującą grupę schorzeń rozpoznawanych u pacjentów objętych obserwacją. Wśród chorych stosujących azytromycynę nie odnotowano schorzeń stanowiących poważne ograniczenie w jej stosowaniu, takich jak zaburzenia rytmu serca czy ciężka niewydolność nerek i wątroby.

W ocenie lekarza prowadzącego terapię 67% pacjentów, którym zlecono azytromycynę, wymagało wizyty kontrolnej, w połowie przypadków rekomendowanej po 6-7 dniach od rozpoczęcia leczenia tym antybiotykiem. Należałoby przyjąć, że wówczas pacjent rozpoczynał leczenie następnego dnia po wizycie, stosował lek przez 5 dni, a kolejnego dnia po zakończeniu

leczenia pojawiał się celem kontroli. W przypadku 26% tej grupy kontrole zalecono po 4-5 dniach. W grupie pacjentów, którym rekomendowano wizyty kontrolne, znaleźli się również ci chorzy, którym zlecono wykonanie badań dodatkowych. Ogółem na wizytę kontrolną zgłosiło się niespełna 75% chorych, którym wydano takie zalecenie. Nie odnotowano spontanicznego zgłoszenia się tych pacjentów, którym zlecono leczenie azytromycyną i nie sugerowano konieczności realizacji wizyty kontrolnej, co pośrednio może świadczyć o tym, że pacjenci zostali wyleczeni i nie potrzebowali pomocy lekarskiej. Zastanawiający jest natomiast wynik wskazujący, że 96% chorych, którzy zgłosili się na wizytę kontrolną, nie zastosowało pełnej kuracji azytromycyną (tabela 3). W tym kontekście opracowania wskazujące, że tylko 71% leczonych przestrzega zaleconego schematu dawkowania antybiotyku, a przy dawkowaniu raz na dobę 100% pacjentów przyjmuje lek, zwłaszcza gdy terapia jest krótsza niż 7 dni, okazały się nadmiernie optymistyczne. Fakt, że połowa tych chorych odstawiła lek dlatego, że ustąpiły dolegliwości i uznano kontynuację terapii za niecelową, wydaje się bronią obosieczną. Jeśli założyć, że w każdym przypadku azytromycyna była zastosowana w stanie spowodowanym zakażeniem bakteryjnym – patogenem wrażliwym na jej działanie, to można by wyciągnąć wniosek, że jest antybiotykiem wysoce skutecznym i szybko powodującym poprawę kliniczną. W tychże samych okolicznościach skrócenie terapii stanowi wysokie ryzyko selekcji szczepów opornych, co w wyobraźalnej perspektywie czasowej ograniczy skuteczność stosowania tego antybiotyku. W ponad 27% przypadków przyczyną wcześniejszego zakończenia stosowania azytromycyny były działania niepożądane. Ankieta nie precyzowała ich rodzaju i nasilenia, stąd nie jest możliwa ich bardziej szczegółowa analiza. W ponad 20% przypadków powód niestosowania się pacjenta do zaleconego leczenia określono przyczynami organizacyjnymi – kolejny fakt, który podważa wiarę, iż dawkowanie antybiotyku raz na dobę pozwala uzyskać wysoką adherencję terapeutyczną. W grupie chorych, którzy zrealizowali zalecony schemat leczenia, prawie 95% pacjentów deklarowało bardzo dobrą tolerancję leczenia, pozostali doświadczyli działań niepożądanych, ale osiągały one akceptowalne nasilenie i pacjenci określali tolerancję leczenia jako dobrą. Jedynie 1% chorych ocenił tolerancję jako złą, co jednak nie przeszkodziło w realizacji pełnej kuracji.

Ocena stanu klinicznego pacjenta podczas wizyty kontrolnej w ponad 92% przypadków zakończyła się decyzją o zakończeniu terapii (rys. 3). Wobec faktu, że podobny odsetek chorych nie zrealizował pełnej kuracji, a połowa chorych w tej grupie przerwała leczenie wobec poprawy samopoczucia, należy uznać przeprowadzoną kurację za wysoce efektywną. W przypadku 3,4% zgłaszających się na wizytę kontrolną podjęto decyzję

o kontynuacji leczenia za pomocą innego antybiotyku, natomiast przypadki wymagające leczenia szpitalnego po nieskutecznej terapii empirycznej stanowiły 0,4%. Kilka procent chorych zostało skierowanych do lekarzy specjalistów, z czego połowa do laryngologa. Wskazanie do takiej konsultacji stanowią nawracające bakteryjne zapalenia gardła i migdałków podniebiennych⁽¹⁵⁾.

WNIOSKI

1. W praktyce ambulatoryjnej azytromycyna stosowana jest głównie jako antybiotyk pierwszego rzutu, przede wszystkim w schorzeniach układu oddechowego, pomimo danych epidemiologicznych wskazujących na głównie wirusową etiologię tych schorzeń.
2. Powszechną praktyką jest empiryczne włączenie leczenia azytromycyną, postrzeganą jako lek wysoce skuteczny.
3. Pomimo dobrej tolerancji leku i łatwego sposobu dawkowania niemal wszyscy pacjenci nie zrealizowali w pełni zaleconej kuracji.
4. Wiedza z zakresu racjonalnego stosowania antybiotyków powinna być w polskim społeczeństwie szeroko propagowana.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Mutak S.: Azalides from azithromycin to new azalide derivatives. *J. Antibiot.* (Tokyo) 2007; 60: 85-122.
2. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A.: Azithromycin. W: *Leki współczesnej terapii*. Wyd. 19, Medical Tribune Polska, Warszawa 2009: 77-78.
3. Cantin L., Chamberland S.: In vitro evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37: 1993-1996.
4. Ballow C.H., Amsden G.W., Highet V.S., Forrest A.: Pharmacokinetics of oral azithromycin in serum, urine, polymorphonuclear leucocytes and inflammatory vs non-inflammatory skin blisters in healthy volunteers. *Clin. Drug Investig.* 1998; 15: 159-167.
5. Margaritis V.K., Ismailos G.S., Naxakis S.S. i wsp.: Sinus fluid penetration of oral clarithromycin and azithromycin in patients with acute rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol.* 2007; 21: 574-578.
6. Togami K., Chono S., Morimoto K.: Distribution characteristics of clarithromycin and azithromycin, macrolide antimicrobial agents used for treatment of respiratory infections, in lung epithelial lining fluid and alveolar macrophages. *Biopharm. Drug Dispos.* 2011; 32: 389-397.
7. Anon J.B.: Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr. Drugs* 2003; 5 supl. 1: 25-33.
8. File T.M. Jr, Garau J., Blasi F. i wsp.: Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1888-1901.
9. Hryniewicz W. i wsp.: *Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego: Rekomendacje 2003. Zakażenia układu oddechowego: etiologia, rozpoznawanie, leczenie*. Fundacja Centrum Mikrobiologii Klinicznej, Warszawa 2002.
10. Courcol R.J., Pinkas M., Martin G.R.: A seven year survey of antibiotic susceptibility and its relationship with usage. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23: 441-451.
11. Ball P., Baquero F., Cars O. i wsp.: Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection: Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 31-40.
12. Jain R., Danziger L.H.: The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamic overview. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 3045-3053.
13. McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P. i wsp.: Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004; 291: 1587-1595.
14. Owens R.C. Jr, Shorr A.F.: Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009; 66 (supl. 4): S23-S30.
15. Bień S.: Nieżyt błony śluzowej gardła – trudności diagnostyki i terapii. *Terapia* 2004; 12: 35-41.
16. Rapijko P.: Ostre zapalenia gardła i migdałków. W: Antczak A. (red.): *Pulmonologia. Część I*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 332-335.
17. Carroll K., Reimer L.: Microbiology and laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 442-448.
18. Chciałowski A.: Ostre zapalenie oskrzeli. W: Antczak A. (red.): *Pulmonologia. Część I*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 321-325.
19. Tiwari T., Murphy T.V., Moran J.: National Immunization Program, CDC: Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm. Rep.* 2005; 54: 1-16.
20. Leekha S., Terrell C.L., Edson R.S.: General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86: 156-167.
21. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. i wsp.: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 479-486.
22. Li H., Zhou Y., Fan F. i wsp.: Effect of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: retrospective study of 51 cases. *Intern. Med.* 2011; 50: 1663-1669.
23. Dzierżanowska-Fangrat K., Fangrat A.: Antybiotykoterapia pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego. *Medycyna po Dyplomie* 2009; 3: 3-9.
24. Schentag J.J., Klugman K.P., Yu V.L. i wsp.: Streptococcus pneumoniae bacteraemia: pharmacodynamic correlations with outcome and macrolide resistance – a controlled study. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007; 30: 264-269.
25. Segreti J., House H.R., Siegel R.E.: Principles of antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in the outpatient setting. *Am. J. Med.* 2005; 118 supl. 7A: 21S-28S.
26. Linder J.A., Singer D.E.: Desire for antibiotics and antibiotic prescribing for adults with upper respiratory tract infections. *J. Gen. Intern. Med.* 2003; 18: 795-801.