

Azytromycyna w leczeniu zapalenia gardła i migdałków. Spojrzenie bakteriologa oraz klinicysty

Azithromycin in the treatment of pharyngitis and tonsillitis.

From the point of view of bacteriologist and clinician

¹ Pracownia Bakteriologii i Wirusologii, CSK MSW w Warszawie. Kierownik: dr n. biol. Krzysztof Filczak

² Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, WUM. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

³ Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, CSK MSW w Warszawie. Ordynator: dr n. med. Adam J. Sybilski

Adres do korespondencji: Dr n. med. Adam J. Sybilski, Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, CSK MSW w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: 22 508 12 38, e-mail: adam.sybilski@cskmswia.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Spojrzenie bakteriologa i klinicysty na infekcje bywa różne. W pracy zaprezentowano opinie obu specjalistów na temat bakteryjnego zapalenia gardła i migdałków. **Charakterystyka:** Bakteriolog: Ostre zapalenie gardła i migdałków (OZGM) głównie wywołują wirusy (rynowirusy, adenowirusy, wirusy grypy i paragrypy, RSV). Tylko 10–30% przypadków ma etiologię bakteryjną. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym bakteryjnego zapalenia jest *Streptococcus pyogenes*. Za złoty standard diagnostyczny uchodzi badanie bakteriologiczne – posiew wymazu z gardła z antybiogramem. Klinicysta: Do zakażenia najczęściej dochodzi drogą kropelkową, okres inkubacji wynosi od 12 godzin do 4 dni. Rozpoznanie ustala się głównie na podstawie objawów: bólu gardła, gorączki, bólów głowy, złego samopoczucia, niewielkiego powiększenia węzłów chłonnych szyi. W badaniu przedmiotowym stwierdza się obrzękniętą i przekrwioną błonę śluzową gardła, czasami z nalotami. **Postępowanie:** Bakteriolog: Prawidłowe pobranie materiału do badania bakteriologicznego ma zasadniczy wpływ na całość procesu diagnostycznego. Wymaz pobiera się z powierzchni lub krypt migdałków. Pobrany wymaz jest posiewany i inkubowany w temperaturze 35–37°C. Pierwszą ocenę przeprowadza się po 18–24 godzinach. W ambulatorium pomocne mogą być szybkie testy diagnostyczne (RADT) wykrywające antygen paciorkowcowy. Klinicysta: Kluczowe jest ograniczenie szerzenia się zakażenia (wyeliminowanie kontaktu), leczenie objawowe. W OZGM o etiologii *S. pyogenes* lekiem pierwszego rzutu jest fenoksymetylopenicylina (*p.o.* lub *i.v.*). W przypadku nadwrażliwości należy zastosować makrolidy. **Azytromycyna:** Bakteriolog: To makrolid, obejmujący w spektrum działania najczęstsze patogeny wywołujące OZGM. Klinicysta: Skuteczny lek w OZGM, stosowany w dawce: u dzieci 10 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 dni, u dorosłych 1×500 mg przez 3 dni. Ostatnie badania sugerują lepsze działanie podwójnej dawki antybiotyku (dawka kumulacyjna – 20 mg/kg/raz na dobę przez 3 dni). Podsumowując, należy stwierdzić, że te dwa spojrzenia – klinicysty i bakteriologa – uzupełniają się.

Słowa kluczowe: zapalenie gardła, zapalenie migdałków, objawy, leczenie, azytromycyna

Summary

Bacteriologist's and clinician's point of view to infection is variable. What about bacterial infection throat and tonsil? **Characteristic:** Bacteriologist: Acute pharyngitis and tonsillitis (APT) mainly caused by viruses (rhinovirus, adenovirus, influenza and parainfluenza viruses, RSV). Bacterial etiology is only in 10–30%. The most common bacterial etiologic factor is *Streptococcus pyogenes*. The gold diagnostic standard is the throat swab culture with antibiogram. Clinician: The infection usually occurs through droplets. The incubation period continues from 12 hours to 4 days. The diagnosis is based on symptoms: sore throat, fever, headache, malaise, slight enlargement of the cervical lymph nodes. On clinical examination: swollen and congested mucous membrane of the throat. **Treatment:** Bacteriologist: Correct swabbing the throat has a major impact on the entire diagnostic process. We take the swab from the surface or tonsil crypts. Swab is seeded and incubated at 35–37°C. The first assessment is in 18–24 hours. In the GP practice the rapid diagnostic tests (RADT) streptococcal antigen detection clinic may be helpful. Clinician: the first step is limiting the spread of infec-

tion (elimination of contact), second – symptomatic treatment, if there is *S. pyogenes* etiology, the first-line treatment is fenoksymetylpencylina (p.o. or .iv.) In case of hypersensitivity, macrolides should be used. **Azithromycin:** Bacteriologist: Azithromycin is macrolide, and including the spectrum of the most common pathogens causing pharyngitis and tonsillitis. Clinician: Azithromycin is an effective drug in APT, commonly used at a dose: in children (10 mg/kg once daily for three days), and adults (1×500 mg – three days). Recent studies suggest a better antibiotic activity double dose (cumulative dose – 60 mg/kg/treatment). These two approaches (bacteriologist and clinician) complement each other.

Key words: pharyngitis, tonsillitis, symptoms, treatment, azithromycin

Infekcje należą do najczęstszych przyczyn hospitalizacji, porad ambulatoryjnych oraz stosowania leków. To powszechne stany, z którymi chyba każdy lekarz spotyka się na co dzień. W prawidłowej i skutecznej terapii niezbędna jest współpraca lekarza klinicyisty z bakteriologiem. Klinicyści widzą przede wszystkim chorego, objawy jego choroby, skutki leczenia. Bakteriolog zajmuje się czynnikami wywołującymi zapalenie, wrażliwością drobnoustrojów na leki oraz szeroko pojętą epidemiologią i stanem zagrożenia bakteriologicznego. Tylko przy ściślejszej współpracy ci dwaj specjaliści są w stanie odpowiednio dobrać leki, czas i drogę podania, jak również zapobiec ewentualnym powikłaniom oraz uchronić pacjenta przed występowaniem nowych zakażeń i antybiotykooporności drobnoustrojów.

Jednym z najczęstszych zakażeń, a zarazem najczęstszą przyczyną porad u lekarza rodzinnego, jest zapalenie gardła i migdałków. Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych rocznie z powodu infekcji gardła i migdałków udziela się około 12 milionów porad⁽¹⁾. Według innych badań na 1000 mieszkańców możemy spodziewać się 200 konsultacji rocznie spowodowanych tym rodzajem infekcji⁽²⁾. Wydaje się więc, że spojrzenie na tę chorobę z dwóch różnych punktów widzenia będzie bardzo cenne i pomocne dla lekarzy pierwszego kontaktu i pediatrów.

CHARAKTERYSTYKA OSTREGO ZAPALENIA GARDŁA I MIGDAŁKÓW

BAKTERIOLOG

Ostre zapalenie gardła i migdałków dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych. W większości przypadków wywołują je wirusy – rynowirusy, adenowirusy, wirusy grypy i paragrypy, a także RSV (*respiratory syncytial virus*). Tylko 10–30% przypadków ma etiologię bakteryjną. Ostre zapalenie gardła lub migdałków o etiologii bakteryjnej częściej występuje u dzieci (15–30%), z reguły w grupie wiekowej 5–15 lat, niż u dorosłych (5–10%).

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym bakteryjnego zapalenia gardła i migdałków są paciorkowce beta-hemolizujące grupy A (*Streptococcus pyogenes*). Do zakażeń dochodzi zwykle drogą kropelkową w kontakcie z innym chorym lub nosicielem. Nosicielstwo patogenu w drogach oddechowych występuje najczęściej u dzieci do 15. roku życia, rzadko u dorosłych⁽³⁾. Zachorowanie może być również skutkiem aktywacji nosicielstwa. Głównym problemem w zapaleniu gardła i migdałków, powodowanym przez paciorkowce grupy A, zwłaszcza w przypadku nieleczenia lub nieprawidłowego leczenia, może być wystąpienie poważnych powikłań. Najważniejszym z nich wydaje się gorączka reumatyczna – wieloukładowa choroba zapalna z zapaleniem stawów, zapaleniem mięśnia sercowego, a rzadziej z zaburzeniami ruchowymi (płaszawica).

Zapalenie gardła i migdałków mogą powodować także paciorkowce beta-hemolizujące grup C i G. Takie zakażenia są jednak znacznie rzadsze niż w przypadku grupy A. Poza typową dla grupy A kropelkową drogą zakażeń

KLINICYSTA

Ostre zapalenia gardła mogą mieć różny przebieg kliniczny w zależności od wieku chorego, umiejscowienia zmian i czynnika etiologicznego. Z praktycznego punktu widzenia zapalenia gardła można podzielić na dwie grupy:

- ostre zapalenie gardła (*pharyngitis acuta*) – proces zapalny obejmuje błonę śluzową gardła, a czasami również błonę śluzową jamy ustnej;
- ostre zapalenie migdałków (*tonsillitis acuta*) – angina.

Do zakażenia najczęściej dochodzi drogą kropelkową lub jest ono wynikiem uaktywnienia nosicielstwa. Okres inkubacji wynosi od 12 godzin do 4 dni. Co istotne, po rozpoczęciu skutecznej antybiotykoterapii okres zakaźności trwa tylko około 24 godzin, a w przypadku niepodjęcia leczenia wydłuża się aż do tygodnia po ustąpieniu objawów⁽⁶⁾. To ważne, gdyż ryzyko rodzinnego przeniesienia zakażenia wynosi nawet 25%. Zwłaszcza pediatrzy powinni na to zwracać uwagę, ponieważ do takiego zakażenia dochodzi głównie w wyniku „zawleczenia” drobnoustroju przez przedszkolne lub szkolne dziecko.

Rozpoznanie tej infekcji ustala się głównie na podstawie objawów zgłaszanych przez pacjenta. Podstawowymi objawami są ból gardła (czasami drapanie i swędzenie), nasilający się przy połykaniu, stany podgorączkowe lub gorączka, bóle głowy, ogólne złe samopoczucie, czasami niewielkie powiększenie węzłów chłonnych szyi. Migdałki reagują na zakażenie tak jak regionalne węzły chłonne. W badaniu przedmiotowym

mogą one szerzyć się także drogą pokarmową. W przypadku zakażeń paciorkowcami grup C i G nie występują powikłania w postaci gorączki reumatycznej ani, jak się wydaje, kłębuszkowego zapalenia nerek.

Inny, rzadki czynnik etiologiczny bakteryjnego zapalenia gardła i migdałków to na przykład *Arcanobacterium haemolyticum* – Gram-dodatnia, katalazoujemna, fakultatywnie beztlenowa pałeczka należąca do rodziny *Actinomycetaceae*, powodująca tę infekcję w 1,5–2,5% przypadków. Wydaje się, iż zachorowania dotyczą głównie młodych dorosłych^(4,5).

Pewne rozpoznanie paciorkowcowego zapalenia gardła wyłącznie na podstawie objawów klinicznych jest praktycznie niemożliwe. Złotym standardem diagnostycznym pozostaje badanie bakteriologiczne – posiew wymazu z gardła. Pozwala ono definitywnie potwierdzić podejrzenie, a także umożliwia, w uzasadnionych przypadkach, wykonanie antybiogramu, czyli oznaczenie lekowrażliwości szczepu. Dzięki temu pacjent może uniknąć zbędnych wydatków oraz następstw zbędnej lub nieodpowiedniej antybiotykoterapii. Nie bez znaczenia jest również zapobieganie narastaniu oporności na antybiotyki u różnych drobnoustrojów, niezwiązanych z bieżącym zakażeniem.

Osoby szczególnie zainteresowane można odesłać do krajowych rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych⁽⁶⁾.

możemy stwierdzić obrzękniętą i przekrwioną błonę śluzową gardła. Przy dokładniejszym badaniu laryngologicznym możemy stwierdzić bardzo silne przekrwienie błony śluzowej podniebienia, na którym widoczne są drobne nierówności, w wyniku uczynnienia okolicznych grudek chłonnych. Z reguły w zakażeniu o etiologii bakteryjnej przekrwienie obejmuje również łuki podniebienne i migdałki.

W gabinecie lekarza rodzinnego rzadko można szybko i dokładnie określić etiologię zakażenia (choć istnieją szybkie testy wykrywające infekcje o etiologii *Streptococcus pyogenes*). Jednak na tym wstępnym etapie badania można spróbować przeprowadzić diagnostykę różnicową na podstawie objawów. Dla etiologii wirusowej charakterystyczne będą: kaszel, katar, biegunka, bóle mięśniowe, wydzielina w nosie, czasami również zapalenie spojówek. Przy zakażeniu *Streptococcus pyogenes* trzeba zwrócić uwagę na ewentualny kontakt z osobą chorą z potwierdzoną etiologią bakteryjną, nagły i ostry początek choroby, gorączkę, nudności, wymioty, wysięk i obrzęk błony śluzowej migdałków, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych przednich⁽⁶⁾. W praktyce ambulatoryjnej bardzo pomocna jest skala punktowa oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* wg Centora i McIsaaca^(7,8). Jej główne założenia przedstawiono w tabelach 1 i 2.

POSTĘPOWANIE W ZAPALENIU GARDŁA I MIGDAŁKÓW

KLINICYSTA

Postępowanie terapeutyczne należy do klinicysty. Oczywiście powinien on korzystać z informacji przekazywanych przez bakteriologa (to bardzo istotne), niemniej leczenie jest domeną lekarzy praktyków.

W 2010 roku ukazały się rekomendacje stworzone przez zespół Hryniewicz⁽⁶⁾, w których znalazły się zalecenia dotyczące ostrego zapalenia gardła lub migdałków. Wytyczne powstały na podstawie przeglądu najnowszej literatury oraz własnych doświadczeń autorów.

Bardzo ważnym elementem postępowania jest ograniczenie szerzenia się zakażenia poprzez wyeliminowanie kontaktu osoby chorej z osobami zdrowymi. Dotyczy to zwłaszcza dzieci w przedszkolu i szkole oraz osób dorosłych w pracy. Kontakt należy ograniczać przez co najmniej 24 godziny od momentu zastosowania skutecznego antybiotyku.

W leczeniu zapalenia gardła lub migdałków o etiologii *S. pyogenes* lekiem pierwszego rzutu zarówno u dzieci, jak i dorosłych jest fenoksymetylopenicylina stosowana doustnie (dawkowanie: >40 kg: 2–3 mln j.m./dobę w 2 dawkach; <40 kg: 100–200 tys. j.m./kg/dobę w 2 dawkach). Terapię należy stosować przez 10 dni. W przypadku złej współpracy chorego lub trudności

BAKTERIOLOG

Streptococcus pyogenes jest ciągle uniwersalnie wrażliwy na penicylinę (100% szczepów wrażliwych), dlatego rozpoczęcie prawidłowego leczenia jest stosunkowo proste, o ile zakażenie zostanie prawidłowo rozpoznane i – na podstawie wywiadu – lekarz weźmie pod uwagę ewentualne przeciwwskazania, takie jak np. alergie. Skala punktowa prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* wg Centora i Isaaca^(7,8) jest w praktyce klinicznej niezwykle przydatna. Niemniej jednak definitywne określenie czynnika etiologicznego nierzadko wymaga, jak była o tym mowa wcześniej, badania bakteriologicznego. Ponieważ wczesne rozpoczęcie antybiotykoterapii skraca czas występowania objawów chorobowych, a także zakaźności pacjenta dla kontaktów⁽¹⁰⁾, w uzasadnionych przypadkach, a zwłaszcza gdy na podstawie badania przedmiotowego i wywiadu lekarz stwierdzi co najmniej 4 punkty w skali Centora/McIsaaca, wskazane wydaje się pobranie materiału do diagnostyki bakteriologicznej i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia. Przy mniejszej pewności diagnostycznej – niższej punktacji Centora/McIsaaca – rozpoczęcie leczenia można uzależnić od wyniku posiewu.

Obydwie cytowane rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne^(6,9) zajmują się również dość szczegółowo

Parametr	Liczba punktów
Gorączka >38°C	1
Niewystępowanie kaszlu	1
Powiększone węzły chłonne szyjne przednie	1
Nalot włóknikowy i obrzęk migdałków	1
Wiek 3–14 lat	1
Wiek 15–44 lat	0
Wiek >45 lat	-1

Tabela 1. Skala punktowa oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* wg Centora i McIsaac

z przyjmowaniem antybiotyków doustnie (np. biegunka, wymioty) zalecane jest podanie domięśniowe penicyliny. Z doświadczenia autora niniejszego opracowania wynika, iż w takich przypadkach u dzieci lepszym rozwiązaniem jest podanie początkowo (np. przez 2–4 dni) antybiotyku dożylnie w warunkach szpitalnych, a następnie kontynuacja leczenia drogą doustną. Takie postępowanie znacznie poprawia komfort dziecka i rodziców oraz zmniejsza dyskomfort pacjenta.

W przypadku natychmiastowej nadwrażliwości na antybiotyki β-laktamowe należy (na przykład) zastosować makrolidy. Trzeba podkreślić, że z reakcjami uczuleniowymi na antybiotyki β-laktamowe w przypadku dzieci mamy do czynienia dość często, choć są to z reguły reakcje łagodne, np. pokrzywki, wysypki rumieniowo-grudkowe, biegunki. W takich sytuacjach, by nie narażać dziecka na ewentualne wystąpienie reakcji natychmiastowej, czasami lepiej zastosować makrolid. Przedstawione polskie rekomendacje są zbieżne z opublikowanymi w 2012 roku amerykańskimi wytycznymi dotyczącymi postępowania w zakażeniach gardła paciorkowcami grupy A⁽⁹⁾.

Liczba punktów	Odsetek chorych z potwierdzonym zakażeniem <i>S. pyogenes</i>	Sugerowany sposób postępowania
0	2–3%	Nie wymaga działań
1	4–6%	
2	10–12%	Badanie bakteriologiczne: wymaz lub szybki test oraz – w zależności od wyniku – decyzja o leczeniu
3	27–28%	
4	38–63%	Antybiotykoterapia z równoległą diagnostyką bakteriologiczną. W przypadku ujemnego wyniku badania bakteriologicznego uzasadnione jest odstąpienie antybiotyku

Tabela 2. Prawdopodobieństwo etiologii *S. pyogenes* w zależności od liczby punktów wg skali Centora i McIsaac

metodyką diagnostyki bakteriologicznej zapalenia gardła lub migdałków i są w większości zgodne.

Prawidłowe pobranie materiału do badania bakteriologicznego ma zasadniczy wpływ na całość procesu diagnostycznego. Wymaz pobiera się z powierzchni lub krypt migdałków albo z tylnej ściany gardła. Wymaz ze śluzówki jamy ustnej czy z języka nie nadaje się do badania. Prawidłowe pobranie materiału od osoby niewspółpracującej z osobą pobierającą wymaz, a z taką sytuacją mamy często do czynienia w przypadku mniejszych dzieci, wcale nie jest więc łatwe. Przed pobraniem wymazu należy także upewnić się, czy pacjent nie rozpoczął już antybiotykoterapii, zaznaczając to w skierowaniu. Informacja ta może okazać się przydatna przy interpretacji wyniku posiewu.

Pobranym wymaz jest posiewany w laboratorium bakteriologicznym na podłoża przewidziane odpowiednią procedurą oraz inkubowany w temperaturze 35–37°C. Pierwszą ocenę wyniku posiewu otrzymuje się zwykle po 18–24 godzinach. Gdy możliwy jest bezpośredni kontakt klinicysty z laboratorium i gdy laboratorium to ma możliwość tzw. typowania paciorkowców (oznaczanie ich przynależności do grup A, B, C i G) metodą lateksową, czas ten można uznać za znaczący dla potwierdzenia paciorkowcowej etiologii diagnozowanej infekcji. Niekiedy jednak aby uzyskać wzrost paciorkowców, konieczne jest wydłużenie inkubacji posiewu o dodatkowe 24 godziny. Zdarzają się także sytuacje, gdy wzrost paciorkowca jest skąpy, a dodatkowo przytłumiony przez mikroflorę towarzyszącą, co dodatkowo wydłuża czas diagnostyki. Należy zauważyć, że mówimy tu o samej identyfikacji paciorkowca. Dodatkowo uzyskanie wyniku opóźniają: identyfikacja innych drobnoustrojów, które mogą być czynnikami etiologicznymi zapalenia migdałków i gardła, a także oznaczenie lekowrażliwości izolowanego drobnoustroju.

W rekomendacjach Shulmana i wsp.⁽⁹⁾ sporo uwagi poświęcono diagnostyce zakażeń migdałków i gardła o etiologii *Streptococcus pyogenes* przy pomocy tzw. szybkich testów diagnostycznych (*rapid antigen detection kit*, RADT), pozwalających wykrywać antygen paciorkowcowy grupy A bezpośrednio w wymazie z gardła lub migdałków. Współczesne testy z tej grupy są wysoce swoiste, ale niestety mniej czułe, bo w zakresie 70–90% czułości posiewu⁽¹¹⁾. Testy te przyspieszają diagnozę w stosunku do klasycznego posiewu. W przypadku dodatniego wyniku testu wykonywanie posiewu nie jest już konieczne, ale przy wyniku ujemnym posiew należy wykonać jako bardziej czuły. Rekomendacje krajowe nie zajmują się tą metodą diagnostyczną, prawdopodobnie dlatego, że pełne walory tych testów uwidaczniają się tylko wtedy, gdy wykonuje się je bezpośrednio w gabinecie lekarza, a taki rodzaj diagnostyki nie jest w Polsce przyjęty. Jak już wspomniano wcześniej, w typowych sytuacjach, tzn. gdy planowane jest leczenie antybiotykiem β-laktamowym, oznaczanie lekowrażliwości *S. pyogenes* nie jest konieczne (ponieważ wrażliwość *S. pyogenes*

Masa ciała	Dawka azytromycyny na 24 h w pojedynczej dawce dobowej	Objętość zawiesiny	Objętość zawiesiny preparatu forte
10–14 kg	100 mg	5 ml	2,5 ml
15–24 kg	200 mg	10 ml	5 ml
25–34 kg	300 mg	15 ml	7,5 ml
35–44 kg	400 mg	20 ml	10 ml
>45 kg	Należy stosować dawkę dla dorosłych	Preferowane podawanie w tabletkach	

Tabela 3. Dawkowanie azytromycyny u dzieci wg ChPL

AZYTROMYCINA W LECZENIU ZAPALENIA GARDŁA I MIGDAŁKÓW

BAKTERIOLOG

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, należącym do podklasy azalidów. Jest pochodną erytromycyny, uzyskaną przez wstawienie do pierścienia laktanowego atomu azotu podstawionego grupą metylową. Osiągnięto w ten sposób lepszą stabilność w niskim pH soku żołądkowego, lepszą biodostępność i wydłużony okres półtrwania w stosunku do erytromycyny.

Mechanizm przeciwbakteryjnego działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białek komórki bakteryjnej poprzez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomu i uniemożliwieniu w ten sposób translacji bakteryjnego mRNA i biosyntezy białek.

Spektrum przeciwbakteryjne azytromycyny obejmuje ziarniaki Gram-dodatnie: gronkowce (*Staphylococcus aureus*) i paciorkowce (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*), wybrane bakterie Gram-ujemne (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*) oraz tzw. bakterie atypowe – *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

U gronkowców i paciorkowców występuje pełna oporność krzyżowa z innymi makrolidami. Wykrycie u tych drobnoustrojów oporności na erytromycynę *in vitro* oznacza oporność kliniczną na wszystkie makrolidy.

Przedstawione powyżej spektrum przeciwbakteryjne azytromycyny warunkuje jej zastosowania. Może ona być użyta do leczenia: zakażeń górnych dróg oddechowych (zapalenie gardła, migdałków i zatok), zakażeń dolnych dróg oddechowych (ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie lub umiarkowane zapalenia płuc, w tym śródmiąższowe), ostrego zapalenia ucha środkowego, a także zakażeń skóry i tkanek miękkich (róża, zapalenie mieszków włosowych). Lek bywa również stosowany w niepowikłanych zakażeniach przenoszonych drogą płciową, w tym powodowanych przez *Chlamydia trachomatis*.

na antybiotyki z tej grupy można przewidzieć, obserwując wrażliwość na penicylinę). Antybiogram powinno się natomiast wykonać, gdy z różnych względów planuje się leczenie makrolidem (np. azytromycyną) lub klindamycyną. Oporność na te leki niebezpiecznie narasta.

Przedstawione polskie rekomendacje są zbieżne z opublikowanymi w 2012 roku amerykańskimi wytycznymi postępowania w zakażeniach gardła paciorkowcami grupy A⁽⁹⁾.

KLINICYSTA

Dla lekarza leczącego chorego z zapaleniem gardła lub migdałków ważne są przede wszystkim skuteczność leku, bezpieczeństwo oraz sposób ordynacji. W leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych spowodowanych przez paciorkowce lekiem z wyboru nadal jest zwykle penicylina. Jednak w wielu przypadkach w praktyce ambulatoryjnej zachodzi konieczność zastosowania leków II rzutu. Jak widać z przedstawionej części „bakteriologicznej”, azytromycyna jest wysoce skutecznym lekiem w zakażeniach wywołanych przez najczęstsze drobnoustroje spotykane w etiologii zapalenia gardła. Dodatkowo udowodniono wysoką koncentrację leku w zapalnych migdałkach, co znacznie przyspiesza eradykację bakterii^(14,15). Azytromycyna jest bezpiecznym lekiem, wykazującym niewiele działań niepożądanych, i może być stosowana w leczeniu ambulatoryjnym zapalenia gardła i migdałków zarówno u dorosłych, jak i u dzieci^(16–18). Azytromycyna to również bezpieczny lek u kobiet w ciąży⁽¹⁹⁾, choć według Charakterystyki Produktu Leczniczego można ją stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności⁽²⁰⁾. Wynika to z faktu braku rzetelnych, kontrolowanych placebo badań leku u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że azytromycyna przenika przez łożysko, jednak nie powoduje uszkodzenia płodu. Antybiotyk przenika również do mleka matki, tak więc nie zaleca się karmienia w trakcie leczenia oraz do dwóch dni po jego zakończeniu.

Kolejną istotną kwestią jest droga podania leku. Azytromycynę stosuje się doustnie, w przypadku dzieci dawkowanie zależy od masy ciała. W zakażeniach górnych dróg oddechowych całkowita dawka wynosi 30 mg/kg mc., czyli 10 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 dni. Dawkowanie u dzieci na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono w tabeli 3. Trzeba jednak podkreślić, że opublikowano doniesienia o dobrej tolerancji i bezpieczeństwie, a jednocześnie lepszej skuteczności (eradykacja bakterii w zapaleniu migdałków) podwójnej dawki kumulacyjnej, czyli

Lek występuje w różnych postaciach i dawkach, co umożliwiłoby jego stosowanie w różnych jednostkach chorobowych, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci:

- tabletki powlekane 500 mg, 3 szt.;
- tabletki powlekane 125 mg, 6 szt.;
- kapsułki 250 mg, 6 szt.;
- syrop 100 mg/5 ml, flakon 20 ml;
- syrop 200 mg/5 ml, flakon 20 ml;
- syrop 200 mg/5 ml, flakon 30 ml.

Amerykańska agencja FDA opublikowała ostrzeżenie dotyczące stosowania azytromycyny. Zdaniem FDA może ona powodować zaburzenia elektrycznej aktywności serca, prowadzące niekiedy do niebezpiecznych zaburzeń rytmu, z zagrożeniem życia i ryzykiem nagłej śmierci. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia takich powikłań to ci, u których występuje wydłużenie odstępu QT, niskie stężenie magnezu lub potasu w surowicy, wolniejsza od normy częstość skurczów serca. Do tej grupy zaliczają się także chorzy zażywający niektóre leki przeciwartmyczne, wydłużające odstęp QT, takie jak cyzapryd i terfenadyna. Podstawą ostrzeżenia była publikacja Raya i wsp.⁽¹²⁾ na temat zwiększonego ryzyka zgonów u pacjentów leczonych przez 5 dni azytromycyną w stosunku do leczenia amoksycyliną czy ciprofloksacyną. Trzeba jednak podkreślić, że w ostatnio opublikowanej (w maju 2013 roku w czasopiśmie „New England Journal of Medicine”) 14-letniej obserwacji dużej grupy pacjentów w wieku 18–64 lat nie stwierdzono zwiększonego ryzyka śmierci z powodów kardiologicznych w populacji otrzymującej 5-dniową kurację azytromycyną⁽¹³⁾. Publikacja ta wydaje się wiarygodnym źródłem, pozwalającym ocenić azytromycynę jako lek bezpieczny.

20 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 dni (tzn. 60 mg/kg mc. przy trzydniowym podawaniu)^(14,21,22).

Udokumentowano, że skuteczność eradykacyjna przy dawkowaniu przez 3 dni 20 mg/kg mc. wyniosła 94,2%, podczas gdy przy podawaniu przez 3 dni dawki 10 mg/kg mc. – 57,8%⁽²²⁾.

U dorosłych całkowita dawka azytromycyny wynosi 1,5 g w ciągu 3 dni (500 mg w pojedynczej dawce dobowej). Przeprowadzone metaanalizy wskazują na równie skuteczne działanie azytromycyny podawanej w takim schemacie w porównaniu z wydłużoną, pięciodniową terapią (ze zwiększoną dawką kumulacyjną leku do 2,5 g)⁽²³⁾. Wydaje się, że jest to bardzo dogodna forma, sprzyjająca większemu *compliance*, który przy trzydniowym dawkowaniu może osiągnąć nawet 100%⁽²⁴⁾. Jest to szczególnie ważne, ponieważ główną przyczyną niepowodzeń terapeutycznych jest nieprawidłowe stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich.

Podsumowując, azytromycyna jest lekiem skutecznym, jak również bardzo łatwym do stosowania. Dzięki temu w wielu przypadkach zastosowanie azytromycyny okazuje się lepszym wyborem w porównaniu z innymi dostępnymi antybiotykami stosowanymi w ambulatoryjnym leczeniu zapalenia gardła i migdałków.

PODSUMOWANIE

Na zapalenie gardła lub migdałków i postępowanie terapeutyczne w infekcjach warto patrzeć całościowo. W niniejszym artykule zaprezentowano podejście, w ramach którego spojrzenia dwóch różnych specjalistów – bakteriologa oraz klinicysty – uzupełniają się. Należy przy tym pamiętać, że dobór odpowiedniego antybiotyku jest podstawą skuteczności leczenia i prewencji powikłań.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Schappert S.M., Rechtsteiner E.A.: Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. Natl Health Stat. Report. 2008; (8): 1–29.
2. Armstrong G.L., Pinner R.W.: Outpatient visits for infectious diseases in the United States, 1980 through 1996. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 1531–1536.
3. Gunnarsson R.K., Holm S.E., Söderström M.: The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults: implications for clinical value of throat cultures. Scand. J. Prim. Health Care 1997; 15: 149–155.
4. Mackenzie A., Fuite L.A., Chan F.T. i wsp.: Incidence and pathogenicity of *Arcanobacterium haemolyticum* during a 2-year study in Ottawa. Clin. Infect. Dis. 1995; 21: 177–181.
5. Carlson P., Kontianinen S., Renkonen O.V. i wsp.: *Arcanobacterium haemolyticum* and streptococcal pharyngitis in army conscripts. Scand. J. Infect. Dis. 1995; 27: 17–18.
6. Hryniewicz W., Ozorowski T., Radzikowski A. i wsp.: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2010: 25–36.
7. Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P. i wsp.: The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med. Decis. Making 1981; 1: 239–246.
8. McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E.: The validity of a sore throat score in family practice. CMAJ 2000; 163: 811–815.
9. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. i wsp.: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2012; 55: e86–e102.

10. Randolph M.F., Gerber M.A., DeMeo K.K., Wright L.: Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J. Pediatr.* 1985; 106: 870–875.
11. Tanz R.R., Gerber M.A., Kabat W. i wsp.: Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009; 123: 437–444.
12. Ray W.A., Murray K.T., Hall K. i wsp.: Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1881–1890.
13. Svanström H., Pasternak B., Hviid A.: Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1704–1712.
14. Casey J.R., Pichichero M.E.: Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1748–1755.
15. Foulds G., Chan K.H., Johnson J.T. i wsp.: Concentrations of azithromycin in human tonsillar tissue. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991; 10: 853–856.
16. Trivedi N.A., Shah P.C.: A meta-analysis comparing the safety and efficacy of azithromycin over the alternate drugs used for treatment of uncomplicated enteric fever. *J. Postgrad. Med.* 2012; 58: 112–118.
17. Lakoš A.K., Pangerčić A., Gašparić M. i wsp.: Safety and effectiveness of azithromycin in the treatment of respiratory infections in children. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 155–162.
18. Langley J.M., Halperin S.A., Boucher F.D., Smith B.; Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC): Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics* 2004; 114: e96–e101.
19. Lin K.J., Mitchell A.A., Yau W.P. i wsp.: Safety of macrolides during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208: e1–e8.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Sumamed. TEVA Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., 2010. http://leki.urpl.gov.pl/files/Sumamed_250_CAP.
21. Cohen R.: Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23 (2 suppl.): S129–S134.
22. Cohen R., Reinert P., De La Rocque F. i wsp.: Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 297–303.
23. Koga T., Rikimaru T., Tokunaga N. i wsp.: Evaluation of short-term clinical efficacy of 3-day therapy with azithromycin in comparison with 5-day cefcapene-pivoxyl for acute streptococcal tonsillopharyngitis in primary care. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17: 499–503.
24. Devasia R.A., Jones T.F., Collier B., Schaffner W.: Compliance with azithromycin versus erythromycin in the setting of a pertussis outbreak. *Am. J. Med. Sci.* 2009; 337: 176–178.