Rola antybiotyków w terapii zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Mateusz Sikora¹, Bartosz Kopec¹, Andrzej Pawlik¹

¹ Katedra i Zakład Fizjologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Andrzej Pawlik, Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, e-mail: pawand@poczta.onet.pl

Wstęp

ATS (*American Thoracic Society* – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej) oraz ERS (*European Respiratory Society* – Europejskie Towarzystwo Chorób Układu Oddechowego) definiują wspólnie POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc) jako poddającą się terapii oraz podlegającą profilaktyce chorobę charakteryzującą się zmniejszeniem przepływu powietrza przez płuca, które nie jest w pełni odwracalne [1]. Według NIK (Najwyższa Izba Kontroli), POChP jest jednym z najczęściej występujących w Polsce schorzeń związanych z ekspozycją na dym tytoniowy. W Polsce na POChP choruje co dziesiąta osoba powyżej 30 roku życia – 2 miliony osób (5% kobiet i 10% mężczyzn). Szacuje się, że około 30% Polaków chorujących na POChP jest zdiagnozowana. Z powodu POChP i jej powikłań umiera co roku 15 tysięcy osób w Polsce [2]. Zmiany występujące w płucach w przebiegu POChP mają podłoże zapalne, są wywoływane głównie przez dym tytoniowy. Innymi czynnikami ryzyka wystąpienia POChP są infekcje dróg oddechowych w dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, astma, czynniki genetyczne (np. niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny). Najczęściej występującymi objawami w przebiegu POChP są kaszel i duszność wysiłkowa. Objawami charakteryzującymi zaostrzenia POChP są nasilenie kaszlu, duszności, zwiększenie wydzielania płwociny ze zmianą charakteru ze śluzowej na śluzowo-ropną lub ropną [3]. Najczęstszymi powodami występowania zaostrzeń w przebiegu POChP są infekcje powodowane przez bakterie – z wyłączeniem atypowych (40–60%), wirusy (30%) i bakterie atypowe (5–10%) [4]. Wykazano, że w płwocinie 20–60% pacjentów z POChP obecne są PPMs (*Potentially Pathogenic Microorganisms* – Potencjalnie

The role of antibiotics in therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations

The course of COPD (chronic obstructive pulmonary disease) is related with occurrence of exacerbations due to bacterial and viral infections. The main goal in therapy of COPD is prevention and effective treatment of exacerbations. Suitable selection of antibiotics, which takes account of epidemiological situation, clinical aspects and antibiotic resistance is an important facet of bacterial infections in patients with COPD. The group of patients which benefit most from antibiotic therapy are patients who suffer from severe, recurrent COPD exacerbations with presence of purulent sputum. There is still need to perform a research in order to evaluate influence of prevention actions to natural history of disease.

Keywords: COPD, antibiotics, infection, bacteria, treatment.

© Farm Pol, 2018, 74(9): 563–566

Patogenne Mikroorganizmy). Najczęściej izolowanymi PPMs u pacjentów z POChP są *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. W związku z występowaniem PPMs w drogach oddechowych u części pacjentów z POChP, sugeruje się podłoże infekcyjne procesu zapalnego występującego w przebiegu tej choroby [5]. Stosowanie antybiotyków może wiązać się ze zmniejszeniem występowania PPMs w drogach oddechowych u pacjentów z POChP, a przez to zmniejszać częstość i ciężkość zaostrzeń. Po raz pierwszy rola profilaktycznej antybiotykoterapii w POChP była badana w latach 50. i 60. XX w., jednak w czasie trwania tych badań nie było spójnej definicji dla POChP, badane były małe grupy pacjentów i używane były antybiotyki o wąskim spektrum. Po zakończeniu badań zauważono rosnącą antybiotykooporność, w związku z czym podobnych badań nie prowadzono aż do lat 90. XX w. [6].

Antybiotykooporność

Antybiotykooporność jest głównym problemem światowego zdrowia publicznego, który wymaga skoordynowanych ogólnościowych działań w celu jego rozwiązania. Głównym powodem występowania antybiotykooporności jest niewłaściwe i powtarzane użycie antybiotyków. W kontekście zaostżeń POChP istotne jest skuteczne różnicowanie pomiędzy sytuacjami klinicznymi, w których użycie antybiotyku jest zasadne a tymi, w których użycie antybiotyku jest błędem. W przypadku łagodnego i umiarkowanego zaostżenia POChP, przy braku obecności ropnej płwociny i niskim stężeniu CRP (c-reactive protein – białko c reaktywne), poprawa stanu klinicznego zachodzi bez wdrożenia antybiotykoaterapii [7]. Badanie z 2012 r. wykazało, że pacjenci z zaostżeniem POChP oraz obecnością ropnej płwociny, leczeni antybiotykami mają takie same krótko i długoterminowe wyniki leczenia jak pacjenci z zaostżeniem POChP, którzy nie wykazywali obecności ropnej płwociny oraz nie byli poddani antybiotykoaterapii. Wyniki te umożliwiają, na podstawie charakteru wydzieliny u pacjentów z zaostżeniem POChP, zweryfikować potrzebę wdrożenia antybiotykoaterapii [8]. W badaniu z 2018 r. sprawdzano antybiotykooporność bakterii z gatunku *Escherichia coli* odpowiedzialnych za ZUM (zakażenie układu moczowego) u pacjentów z POChP. W badaniu brało udział 580 pacjentów, spośród których u 218 potwierdzono ZUM w momencie zgonu, natomiast pozostali 362 uczestnicy badania chorowali na niepowikłane lub asymptomatyczne ZUM. Bakterie *Escherichia coli* wyizolowane od pacjentów z ZUM były badane metodą mikromacierzy na obecność genów odpowiedzialnych za występowanie oporności na β -laktamy (TEM, SHV, CTX-M). Badanie wykazało, że 83% bakterii *Escherichia coli* odpowiedzialnych za ZUM u pacjentów z POChP wykazuje obecność genów odpowiedzialnych za produkcję β -laktamaz. Implikuje to kierunek terapii empirycznej w przypadku ZUM u pacjentów z POChP [9].

Stosowanie antybiotyków w zaostżeniach POChP

PTChP definiuje zaostżenie POChP jako ostry incydent charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmienność, który zmusza do zmiany dotychczasowego leczenia [3]. Czynniki ryzyka wystąpienia zaostżenia POChP są m.in. zakażenie układu oddechowego, palenie papierosów, zanieczyszczenie powietrza, wcześniejsze zaostżenia oraz obciążenie chorobami towarzyszącymi [10].

Obecnie, ogólne zalecenia dotyczące antybiotykoaterapii w zaostżeniach POChP oparte są na kryteriach Anthonisena i sugerują jej wdrożenie, jeśli jednocześnie występują zwiększona duszność, zwiększona objętość wykrztuszanej płwociny oraz zmiana charakteru płwociny ze śluzowego na ropny, bądź jeśli występują dwa z wymienionych kryteriów, a jednym z nich jest zmiana charakteru płwociny ze śluzowego na ropny. Dodatkowo, zaleca się stosowanie antybiotykoaterapii u chorych, u których w przebiegu zaostżenia wymagane jest prowadzenie mechanicznej wentylacji, ze względu na stan kliniczny [3]. Stopień ciężkości zaostżenia POChP może zostać oparty na wskaźniku Tiffeneau. Podział ten ukazuje najczęstszy czynnik etiologiczny, zależnie od stopnia zaostżenia. Przy wskaźniku $>50\%$, u pacjentów nieobciążonych czynnikami ryzyka zaostżenia najczęściej izoluje się *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. U pacjentów z czynnikami ryzyka występuje również PRSP (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae* oporny na penicylinę). U pacjentów z wartością wskaźnika Tiffeneau w zakresie 30–50% należy zwrócić uwagę na możliwość infekcji pałeczkami Gram ujemnymi, a przy wskaźniku $<30\%$ również *Pseudomonas aeruginosa* [11].

Zalecenia ERS/ATS dotyczące zastosowania antybiotyków w przypadku zaostżenia POChP odnoszą się do pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Znajduje się w nich informacja o tym, że nie u wszystkich pacjentów, którzy nie otrzymują antybiotyków w zaostżeniu POChP, dojdzie do niepowodzenia leczenia. Nie doznają oni również działań niepożądanych płynących z antybiotykoaterapii, głównie biegunki. ERS/ATS rekomendują jednak stosowanie antybiotyków w zaostżeniu POChP, uzasadniając to zmniejszeniem prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia zaostżenia i wydłużeniem odstępów pomiędzy incydentami zaostżenia POChP. Dobór antybiotyku powinien być zależny od lokalnej wrażliwości drobnoustrojów [12].

PTChP rekomenduje hospitalizację pacjenta, u którego stwierdza się: wartość FEV_1 (forced expiratory volume in 1 second – nasiloną objętość wydechowa pierwszosekundowa) poniżej 50%, występowanie duszności w spoczynku i tachypnoe, gorączkę, wykrztuszanie ropnej płwociny, sinicę centralną, cechy prawokomorowej niewydolności krążenia, pogorszenie kontroli chorób współistniejących, wiek powyżej 65 roku życia, zaburzenia świadomości lub nieskuteczność dotychczasowego leczenia ambulatoryjnego [3].

Aktualnie, antybiotykiem pierwszego wyboru w leczeniu zaostżenia POChP, u chorych bez chorób towarzyszących, jest amoksylicyna bądź

amoksycylina z kwasem klawulanowym. W przypadku niepowodzenia leczenia należy zastosować cefalosporyny drugiej generacji klarytromycynę, azytromycynę, moksyflokscynę lub lewofloksacynę. W przypadku etiologii *Pseudomonas aeruginosa* należy zastosować w leczeniu ciprofloksacynę [3].

Wciąż podnoszona jest kwestia stosowania długotrwałej antybiotykoterapii jako prewencji wystąpienia zaostrzenia POChP, jednak większość towarzystw naukowych ostatecznie nie rekomenduje takiego postępowania. Istnieją doniesienia, jakoby długotrwała antybiotykoterapia wziewna u pacjentów obciążonych dodatkowo rozstrzeniami oskrzeli przynosiła korzyści, jednak wymagają one weryfikacji i dalszych badań, a takie leczenie długoterminowego monitorowania pod kątem obserwacji i zapobiegania działaniom niepożądanym [13]. Długotrwała antybiotykoterapia wiąże się też z narastaniem odporności drobnoustrojów.

Uzun i współautorzy przeprowadzili badanie, w którym oceniali czy włączenie azytromycyny do leczenia POChP zmniejszy częstość wystąpienia zaostrzenia POChP. Do badania zakwalifikowano 92 holenderskich pacjentów, którzy w ciągu roku doznali co najmniej trzech incydentów zaostrzenia POChP. W badaniu zastosowano podwójnie ślepą randomizację i kontrolę placebo. Wszyscy pacjenci mieli powyżej 18 lat. Badanych podzielono na dwie grupy. Jedna grupa, licząca 47 osób, otrzymywała przez 12 miesięcy azytromycynę w dawce 500 mg dziennie, a druga placebo. Punktem końcowym była częstość wystąpienia zaostrzenia POChP w ciągu roku. Badanie ukończyło 41 osób z grupy leczonej azytromycyną, w porównaniu do 36 leczonych placebo. W grupie przyjmującej azytromycynę odnotowano 89 incydentów zaostrzenia, a w grupie placebo 129. Odnotowano istotną redukcję ryzyka wystąpienia zaostrzenia POChP dzięki przyjmowaniu 500 mg azytromycyny dziennie (RR 0.58, 95% CI 0.42–0.79, $p=0.001$). Trzech pacjentów z grupy badanej doznało poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, w porównaniu do pięciu w grupie kontrolnej. Podczas obserwacji, najczęściej występującym działaniem niepożądanym była biegunka – dziewięciu pacjentów w grupie badanej, jeden w grupie kontrolnej [14].

Długość antybiotykoterapii w zaostrzeniach POChP

Długość stosowania antybiotyku powinna zależeć od stanu klinicznego pacjenta, rodzaju antybiotyku oraz czynnika etiologicznego. Z racji działań niepożądanych antybiotykoterapii, poszukuje się optymalnej długości czasu leczenia, która byłaby balansem pomiędzy uzyskaniem korzyści

klinicznych i skuteczności. Skrócenie czasu terapii mogłoby skutkować niepowodzeniem leczenia oraz narastaniem oporności drobnoustrojów. Stolbrink i współautorzy opracowali artykuł, w którym zebrali dane z 10 randomizowanych prób, kontrolowanych placebo, dotyczących antybiotykoterapii w zaostrzeniach POChP u dorosłych. Autorzy twierdzą, że antybiotykoterapia krótsza niż 6 dni wiązała się z występowaniem znacznie mniejszego odsetka działań niepożądanych (RR 0.84, 95% CI 0.75–0.93, $p=0.001$) niż ta, która trwała co najmniej 7 dni. Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy dla skuteczności eradycji bakterii, ocenianej na podstawie płwociny (RR 1.00, 95% CI 0.88–1.13 vs RR 1.06, 95% CI 0.79–1.44) [15].

Wnioski

Antybiotyki odgrywają istotną rolę w leczeniu zaostrzeń POChP, zmniejszając ryzyko zgonu, wydłużając czas pomiędzy zaostrzeniami oraz zwiększając prawdopodobieństwo udanego przebiegu leczenia. Istotną kwestią jest zapobieganie wystąpieniu zaostrzenia poprzez szczepienia przeciwko drobnoustrojom, zaprzestanie palenia papierosów, unikanie ekspozycji na związki zanieczyszczające skład powietrza, głównie dwutlenku siarki, dwutlenku azotu oraz pyłu drobnocząsteczkowego. Ważną kwestią jest zidentyfikowanie pacjentów, którzy znajdują się w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, ponieważ odniosą oni potencjalnie największe korzyści z antybiotykoterapii. Można tego dokonać na podstawie pomiarów spirometrycznych oraz informacji o przeszłych zaostrzeniach w wywiadzie. Wciąż pozostaje kwestia otwartą, jaka jest rola długotrwałej antybiotykoterapii w zapobieganiu zaostrzeniom POChP – przede wszystkim należy wziąć pod uwagę działania niepożądane długotrwałej antybiotykoterapii: toksyczność, biegunkę, zaburzenia elektrolitowe, a także dysbakteriozę i związaną z nią podatność na zakażenia.

Otrzymano: 2018.08.20 · Zaakceptowano: 2018.09.05

Piśmiennictwo

- Celli B.R., Decramer M., Wedzicha J.A., Wilson K.C., Agustí A., Criner G.J., MacNee W., Make B.J., Rennard S.I., Stockley R.A., Vogelmeier C., Anzueto A., Au D.H., Barnes P.J., Burgel P.R., Calverley P.M., Casanova C., Clini E.M., Cooper C.B., Coxson H.O., Dussler D.J., Fabri L.M., Fahy B., Ferguson G.T., Fisher A., Fletcher M.J., Hayot M., Hurst J.R., Jones P.W., Mahler D.A., Maltais F., Mannino D.M., Martinez F.J., Miravittles M., Meek P.M., Papi A., Rabe K.F., Roche N., Sciurba F.C., Sethi S., Siafakas N., Sin D.D., Soriano J.B., Stoller J.K., Tashkin D.P., Troosters T., Verleden G.M., Verschakelen J., Vestbo J., Walsh J.W., Washko G.R., Wise R.A., Wouters E.F.M., ZuWallack R.L.: An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research Questions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015, 191(7): 4–27.

2. Wasilewski P.: Choroby układu oddechowego – jak poprawić dostępność i wyniki leczenia? *Kontrola Państwowa* 2017, 62(2): 239–241.
3. Śliwiński P., Górecka D., Jassem E., Pierzchała W.: Zalecenia PTChP rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014, 82(3): 227–263.
4. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F., Romagnoli M., Casolari P., Caramori G., Fabbri L.M., Johnston S.L.: Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006, 173(10): 1114–1121.
5. Matkovic Z., Miravittles M.: Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med.* 2013, 107(1): 10–22.
6. Staykova T., Black P.N., Chacko E.E., Poole P.: Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
7. Miravittles M., Moragas A., Hernández S., Bayona C., Llor C.: Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest.* 2013, 144(5): 1571–1577.
8. Soler N., Esperatti M., Ewig S., Huerta A., Agustí C., Torres A.: Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalized patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2012, 40(6): 1344–1353.
9. Nikolić E., Brandmajer T., Bokan V., Ulyashova M., Rubtsova M.: Prevalence of *Escherichia coli* Resistant to Beta-Lactam Antibiotics among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Urinary Tract Infection. *Tohoku J Exp Med.* 2018, 244(4): 271–277.
10. Viniol C., Vogelmeier CF.: Exacerbations of COPD. *Euro Respir Rev.* 2018, 27: 170103.
11. Miravittles M., Anzueto A.: Chronic Respiratory Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What Is the Role of Antibiotics? *Int J Mol Sci.* 2017, 18(7): E1344.
12. Wedzicha J.A., Miravittles M., Hurst J.R., Calverley P.M., Albert R.K., Anzueto A., Criner G.J., Papi A., Rabe K.F., Rigau D., Śliwiński P., Tonina T., Vestbo J., Wilson K.C., Krishnan J.A.: Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017, 49(3): 1600791.
13. Martínez-García M.A., Miravittles M.: Bronchiectasis in COPD patients. More than a comorbidity? *Int J Chron Obs Pulm Dis.* 2017, 12: 1401–1411.
14. Uzun S., Djamin R.S., Kluytmans J.A., Mulder P.G., van't Veer N.E., Ermens A.A., Pelle A.J., Hoogsteden H.C., Aerts J.G., van der Eerden M.M.: Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014, 2 (5): 361–368.
15. Stolbrink M., Amiry J., Blakey J.D.: Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD? A systematic review. *Chron Respir Dis.* 2017, 1: 1479972317745734.