

Zastosowanie azytromycyny w chorobach układu oddechowego u dorosłych – perspektywa kliniczna

The use of azithromycin in respiratory tract infections in adults – a clinical perspective

prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk

Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Streszczenie: Antybiotyki makrolidowe, w tym azytromycyna, należą do leków chętnie stosowanych w codziennej praktyce lekarskiej. Azytromycyna ma bowiem szerokie spektrum działania antibakteryjnego i może być wykorzystywana w wielu chorobach zapalnych dróg oddechowych, w tym także w zakażeniach dróg oddechowych wywołanych bakteriami atypowymi. Interesującą właściwością azytromycyny jest działanie immunomodulujące, co pozwala na wspomaganie leczenia zakażeń bakteryjnych i wirusowych oraz innych chorób o podłożu zapalnym. W artykule przedstawiono doświadczenia własne ze stosowaniem antybiotyków makrolidowych. Zwrócono uwagę na trudności diagnostyczne i terapeutyczne leczenia zakażeń dróg oddechowych w Polsce, a także wskazano na narastający problem antybiotykooporności na świecie.

Abstract: Macrolide antibiotics, including azithromycin, are among frequently used drugs in everyday medical practice. Due to a broad antibacterial spectrum, azithromycin can be used in many inflammatory airways diseases, including respiratory infections caused by atypical bacteria. Interesting feature of azithromycin is its immunomodulatory effect, which allows it to support treatment of bacterial and viral infections as well as other inflammatory diseases. The article presents the author's clinical experience with use of macrolide antibiotics. The author draws attention to the difficulties in the diagnosis and therapeutic treatment of respiratory tract infections in Poland as well as the growing problem of antibiotic resistance around the world.

Słowa kluczowe: azytromycyna, zakażenia dróg oddechowych, perspektywa kliniczna

Key words: azithromycin, respiratory infections, clinical perspective

Wprowadzenie

Azytromycyna należy do antybiotyków makrolidowych, których nazwa pochodzi od słów *makro* (duży) i *oligo* (lakton), ponieważ cząsteczki tych antybiotyków mają 12–16-atomowy makrocycliczny pierścień laktonowy [1]. Pierwszym wyizolowanym w 1952 r. makrolidem była erytromycyna. Klarytromycynę opisano w 1992 r., azytromycynę zaś w 1994 r. i nieco później – roksytromycynę [1, 2].

Makrolidy działają bakterioostatycznie w odniesieniu do większości bakterii, ale w wysokich stężeniach obserwowane jest działanie bakterioójczne

w stosunku do paciorkowców. Blokowanie przez makrolidy syntezy białka bakteryjnego na drodze wydłużania łańcucha peptydowego powoduje powstanie kompleksu antybiotyku z częścią rybosomu, co zakłóca proces transpeptydacji [3].

Farmakokinetyka makrolidów wskazuje, że łańcuchy przenikają one do wnętrza komórki, uzyskują wysokie stężenie wewnątrz makrofagów, potęgują fagocytozę komórek żernych, w wysokim stopniu penetrują do narządów wewnętrznych i tkanek, a równocześnie słabo przechodzą do płynu mózgowo-rdzeniowego. Makrolidy, a szczególnie azytromycyna, charakteryzu-

ją się nasiloną penetracją do wydzieliny oskrzelowej; w niektórych badaniach wykazano, że lek ten osiąga stężenie od 5% do 500% w stosunku do stężenia w surowicy.

Aktywność przeciwbakteryjna makrolidów w poszczególnych grupach jest zbliżona, niezależnie od typu pierścienia. Spektrum działania leczniczego obejmuje bakterie atypowe (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), bakterie Gram-dodatnie (*Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis*), beztlenowe bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Równocześnie makrolidy są nieaktywne lub słabo aktywne w stosunku do *Enterobacteriaceae* i niefermentujących bakterii Gram-ujemnych, np. *Pseudomonas aeruginosa*.

Działanie immunomodulacyjne makrolidów wiąże się z ich wpływem na szereg mechanizmów immunoregulacyjnych, w tym na czynniki transkrypcyjne, które regulują ekspresję genów komórkowych [4]. Stwierdzono, że azytromycyna hamuje wytwarzanie interleukiny 8 (IL-8) i MCP-1 (*monocytic chemotactic protein-1*) oraz migrację granulocytów obojętnochłonnych i monocytów przez śródbłonek naczyń. Udowodniono, że mechanizm działania immunomodulacyjnego azytromycyny jest dwuetapowy. W fazie wczesnej, już po kilku godzinach od przyjęcia pierwszej dawki leku, dochodzi do zwiększenia wytwarzania interleukiny 1 β (IL-1 β), nasilenia „wybuchu tlenowego” i degranulacji granulocytów obojętnochłonnych. Interleukina 1 β jest uznawana za uniwersalną cytokinę prozapalną, aktywującą leukocyty i wiele innych komórek niezwiązanych bezpośrednio z układem immunologicznym. Uczestniczy w syntezie białek ostrej fazy i przebudowie tkanek objętych zapaleniem, jest także pirogenem. Natomiast „wybuch tlenowy” określa się jako szereg reakcji chemicznych prowadzących do uwolnienia wysoce reaktywnych form tlenu (rodników tlenowych) o silnym działaniu bakteriobójczym i stanowi obok fagocytozy jedną z podstawowych metod niszczenia patogenów chorobotwórczych przez aktywowane granulocyty obojętnochłonne. Uważa się, że wczesna faza działania pozaantybiotykowego azytromycyny wiąże się z nasileniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, a zatem jest najbardziej korzystna w sytuacjach ostrych schorzeń zapalnych dróg oddechowych (np. bakteryjnych zapaleń płuc). W fazie późnej, utrzymującej się wiele dni po zaprzestaniu leczenia, dochodzi do zmniejszenia wytwarzania interleukiny 6 (IL-6) przez makrofagi i monocyty, zmniejszenia „wybuchu tlenowego” i nasilenia apoptozy granulocytów. Ta faza działania immunomodula-

cyjnego może być szczególnie korzystna w sytuacjach przewlekłych schorzeń zapalnych.

Ciekawą właściwością azytromycyny jest jej hamujący wpływ na tworzenie biofilmu przez niektóre gatunki patogenów chorobotwórczych, np. przez *Pseudomonas aureginosa*. Azytromycyna w stężeniach wielokrotnie niższych od minimalnych stężeń hamujących wzrost bakterii – MIC₅₀ (*minimum inhibitory concentrations*) – hamuje produkcję flageliny, co skutkuje upośledzeniem wytwarzania biofilmu i zmniejszeniem ruchliwości bakterii.

Lekooporność bakterii na antybiotyki została wskazana w 2005 r. przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako globalne zagrożenie zdrowia publicznego. W dokumencie *Oporność na antybiotyki w Europie* opublikowanym przez Narodowy Program Ochrony Antybiotyków stwierdzono, że odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* niewrażliwych na makrolidy wynosił w Polsce w 2009 r. 16%, zaś w 2012 r. – już 27% [5]. Według WHO antybiotykooporność zagraża osiągnięciom współczesnej medycyny i może się niedługo okazać, że zupełnie lekkie infekcje staną się potencjalnie śmiertelne.

Azytromycyna znajduje się na polskim rynku aptecznym w postaci tabletek (125 mg, 250 mg i 500 mg) oraz granulatu do sporządzania zawiesiny. W najnowszym wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych azytromycyna jest objęta 50-procentową opłatą, a wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 11,36–28,72 PLN [6].

W chorobach układu oddechowego u dorosłych zwykle stosujemy dawkę 500 mg, podawaną raz dziennie przez trzy dni. Azytromycynę mikrosferyczną w dawce 2 g w formie doustnej zawiesiny podajemy jednorazowo. W leczeniu szpitalnym lek stosowany jest raczej w postaci dożylniej. Zastosowanie właściwie dobranego antybiotyku w leczeniu szpitalnym wiąże się z obniżeniem kosztów leczenia, wynikających z jego skuteczności, ale także ze skrócenia czasu hospitalizacji [7, 8]. Jak wykazano w badaniach międzynarodowych, zapadalność na zapalenia płuc w Polsce wynosi średnio 366,9 przypadku na 100 tys. mieszkańców, przy czym śmiertelność utrzymuje się na poziomie 18,6%. Większość kosztów (90%) stanowią koszty bezpośrednie, związane z hospitalizacją [9].

Profil bezpieczeństwa azytromycyny, podawanej krótko w zakażeniach dróg oddechowych, jest zadowalający. Najczęściej stwierdzanymi objawami niepożądanymi są biegunki, nudności, bóle brzucha oraz wymioty. Odnotowuje się też stany zapalne i bóle w miejscu infuzji, a objawy te są niezależne od czasu

podawania leku. Aby uzyskać działanie immunomodulujące, należy podawać azytromycynę przez dłuższy czas (miesiące, lata), jednak w tym przypadku trzeba zwrócić uwagę na możliwość takich powikłań, jak zaburzenia słuchu czy wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, co może prowadzić do niebezpiecznych dla chorego zaburzeń rytmu serca [10].

Azytromycyna – wskazania kliniczne

Decyzja o wdrożeniu antybiotyku zależy od spektrum działania, właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, dowodów naukowych na skuteczność leku (popartych badaniami klinicznymi), działań niepożądanych, rekomendacji towarzystw naukowych, kosztów oraz potencjału generowanej oporności [11]. W praktyce często znaczenie ma doświadczenie kliniczne lekarza. Szczególnie lekarze z długim stażem zawodowym pozwalają sobie na niestandardowe postępowanie w terapii zakażeń i stosowanie antybiotyku niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*off-label*).

Dzisiaj podjęcie decyzji o terapii antybiotykiem musi być wyważone ze względu na zjawisko antybiotykooporności.

Należy podkreślić, że inne jest podejście do pacjenta leczonego w ramach opieki ambulatoryjnej, a zupełnie inne, gdy podejmujemy leczenie w szpitalu. W ambulatorium bardzo często stosuje się leczenie empiryczne, chorobę zaś rozpoznaje się na podstawie objawów i doświadczenia klinicznego. Bardzo rzadko wykonywane są posiewy w celu identyfikacji patogenu.

Posiewy i antybiogramy natomiast zawsze wykonuje się podczas hospitalizacji chorych [3, 11, 12]. Wskazaniami do hospitalizacji są zwykle niepowodzenie po leczeniu ambulatoryjnym, ciężkie zapalenia płuc lub ciężkie zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), często z towarzyszącą niewydolnością oddechową. Podczas pobierania materiału biologicznego (krwi, płwociny, opłucnej) standardem jest badanie w kierunku obecności antygeny *S. pneumoniae* i antygeny *Legionella pneumophila* w moczu. Nie wykonuje się zaś rutynowo badania w kierunku *M. pneumoniae* i *Chlamydomphila pneumoniae*.

Wskazania kliniczne do leczenia azytromycyną obejmują:

1. Ostre zapalenie tchawicy i oskrzeli

W tym rozpoznaniu azytromycynę stosuje się, gdy leczenie objawowe nie przynosi spodziewanego efektu, a kaszel przedłuża się do ponad 14 dni [3].

Pewnym wskazaniem do podawania makrolidu jest podejrzenie lub potwierdzenie zakażenia pałeczką krztuśca.

2. Zapalenie płuc

Pierwszym wskazaniem do stosowania azytromycyny jest zewnątrzszpitalne zapalenie płuc leczone w warunkach ambulatoryjnych, szczególnie u młodych dorosłych, gdy podejrzewa się zakażenie wywołane bakteriami atypowymi [13]. Drugim wskazaniem jest zapalenie płuc zewnątrzszpitalne leczone w szpitalu u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym [3, 12]. Należy wówczas podać łącznie makrolid w formie doustnej i ceftriakson lub cefaktoksym.

3. Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Stosowanie antybiotyków w POChP pozostaje zagadnieniem kontrowersyjnym. Według rekomendacji GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) nasilenie objawów, a zwłaszcza zwiększona objętość wydzieliny ropnej, może być wskazaniem do podania amoksycyliny, makrolidu lub tetracykliny [14].

Zaleca się raczej formę doustną. Pojawiły się także pierwsze doniesienia o stosowaniu azytromycyny w prewencji zaostrzeń, jednak model ten wymaga jeszcze dalszych badań, zwłaszcza że w toku badań (po roku leczenia) wykazano kolonizację dróg oddechowych bakteriami opornymi na makrolidy [10, 15, 16].

4. Zakażenia wywołane bakteriami atypowymi (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*)

Rozważania na temat możliwości leczenia azytromycyną zakażeń wywołanych bakteriami atypowymi wymagają przede wszystkim dużego doświadczenia klinicznego, ponieważ diagnostyka tych zakażeń w Polsce znacznie odbiega od oczekiwań [13, 17–19].

Wykazano, że ok. 20% zakażeń *Mycoplasma pneumoniae* u dzieci i 50% u dorosłych przebiega bez objawów klinicznych, ok. 60–80% zakażeń *Mycoplasma pneumoniae* przebiega jako zakażenie górnych dróg oddechowych lub zapalenie tchawicy czy oskrzeli, natomiast 3–10% jako zapalenie płuc. Kliniczny przebieg zapalenia górnych i dolnych dróg oddechowych jest zwykle lekki. Objawy narastają stopniowo i w przypadkach nieleczonych utrzymują się przez kilka tygodni. Najczęstsze objawy zakażenia górnych dróg oddechowych wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* to ból gardła (12–73%) oraz kaszel

(93–100%). Kaszel, który jest początkowo suchy, u chorych z zapaleniem płuc może przejść w wilgotny, z domieszką śluzowej lub śluzowo-krwistej wydzieliny – wtedy chorobę należy różnicować z zakażeniem pałeczką krztuśca. Nieżyt nosa występuje u 2–40%, a ból ucha u 2–35% pacjentów. Bóle głowy najczęściej związane są z zapaleniem zatok obocznych nosa, towarzyszącym zapaleniu płuc w ok. 30% przypadków.

Towarzyszący ból głowy może się również nasilić przez współistniejące zapalenie zatok przynosowych, które występuje w 2/3 przypadków mykoplazmatycznego zapalenia płuc. Zmiany radiologiczne umiejscawiają się w dolnych płatach obu płuc, mogą być jednostronne lub obustronne, często pod postacią plamistych i siateczkowatych zacień. W przebiegu tego zakażenia niekiedy powiększeniu ulegają węzły chłonne wnęk. Zmiany w płucach cofają się długo, czasem przez wiele tygodni. Największym zagrożeniem dla chorego są powikłania ze strony innych narządów. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego prowadzi do zgonu w 10% przypadków i występuje pod postacią zapalenia opon mózgowych, zapaleń wielonerwowych, zespołu Guillaina-Barrégo i in. Spośród innych powikłań należy wymienić: niedokrwistość hemolityczną, zapalenie trzustki i wątroby czy zapalenia mięśnia sercowego. Niekiedy stwierdza się nawet objawy choroby z autoagresji – zapalenia stawów, zespół Reitera lub Stevensa-Johnsona.

Chlamydomphila pneumoniae powoduje zakażenia niemające charakterystycznego obrazu klinicznego. Są one na ogół samoograniczające się, a 70–90% z nich przebiega subklinicznie. Początek infekcji jest zwykle stopniowy, rzadziej ostry, z towarzyszącą niewielką gorączką lub bez podwyższonej ciepłoty ciała, z nieżytem nosa. Cechami charakterystycznymi są chrypka i długo utrzymujący się suchy kaszel (u 50% chorych), któremu może towarzyszyć zapalenie gardła. Przewlekły kaszel krztuścopodobny i nadwrażliwość oskrzeli najdłużej utrzymują się u dzieci poniżej 4. r.ż. W grupie młodych dorosłych często obserwuje się zapalenie gardła, migdałków podniebiennych, zapalenia zatok przynosowych oraz zapalenie ucha środkowego z wysiękiem.

Badania naukowe sugerują, że *Chlamydomphila pneumoniae* może często współistnieć z innym patogenem w wielu zakażeniach.

Zapalenie płuc w przebiegu zakażenia *Chlamydomphila pneumoniae* u dorosłych występuje epidemicznie (także wśród członków tej samej rodziny) i charakteryzuje się zwykle łagodnym przebiegiem zakażenia. Często zapaleniu płuc wywołanemu przez *Chlamydomphila pneumoniae* towarzyszą zapalenie za-

tok obocznych nosa i chrypa. Radiologicznie występują nieregularne nacieki zapalne lub zmiany śródmiąższowe.

Diagnostyka zakażenia mykoplazmatycznego i chlamydowego jest ciągle niedoskonała. W rozpoznawaniu zakażenia mykoplazmatycznego stosuje się metody serologiczne: odczyn wiązania dopełniacza, odczyn immunoelektroprecypitacji w żelu agarowym i metodę immunoenzymatyczną (ELISA), a także hodowlę patogenu. Podkreśla się też rolę techniki PCR (*polymerase chain reaction*) opartej na metodzie amplifikacji kwasów nukleinowych (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) lub bardziej nowoczesnej – amplifikacji sekwencji kwasów nukleinowych (NASBA, *nucleic acid sequence-based amplification*). Należy ostrożnie podchodzić do wyników negatywnych, zwłaszcza gdy dane kliniczne wskazują na zakażenie *Mycoplasma pneumoniae*. Drobnoustroje atypowe, takie jak *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydomphila pneumoniae*, mogą być izolowane w hodowli, co jednak wymaga zastosowania specjalnych metod i w praktyce nie jest wykonywane. W badaniach serologicznych znamiennej wzrost miana przeciwciał IgM lub wykazanie 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał IgG pozwala na ustalenie przyczyny zakażenia. Miano IgM zaczyna wzrastać do poziomu diagnostycznego po tygodniu od zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*, a identyfikacja wzrostu stężenia IgG wymaga powtórzenia badania po 7–10 dniach. Z tego względu wymienione badania nie wpływają na decyzje terapeutyczne i mają raczej znaczenie epidemiologiczne. Dodatkowym problemem jest brak wiarygodnych badań weryfikujących czułość i swoistość testów serologicznych. Badania własne, uwzględniające system do molekularnej diagnostyki mikrobiologicznej (stosowana metoda to PCR na obecność DNA bakterii *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydomphila pneumoniae*), były prowadzone w trzech grupach chorych – z zapaleniami płuc, zaostrzeniami astmy oskrzelowej oraz z POChP. Bakterie atypowe identyfikowano w materiałach biologicznych (wymaz z gardła, płwocina indukowana, krew). Na podstawie przeprowadzonych badań wywnioskowano, że tej metody diagnostycznej nie można rekomendować w praktyce klinicznej i w dalszym ciągu leczenie przy podejrzeniu tych zakażeń pozostaje empiryczne.

Kolejny problem diagnostyczny w Polsce wiąże się z zakażeniem *Legionella pneumophila* [18, 19]. Ze względu na miejsce nabycia zakażenia wyróżnia się trzy typy legionelozy [18–20]:

- związaną z podróżowaniem – TAP (*travel-associated pneumonia*)

- nabytą w miejscu zamieszkania – CAP (*community-acquired pneumonia*)
- nabytą w czasie hospitalizacji – HAP (*hospital-acquired pneumonia*).

Obraz kliniczny zakażenia *Legionella pneumophila* może obejmować tzw. gorączkę Pontiac, która stanowi postać łagodnego, grypopodobnego zapalenia w układzie oddechowym, pojawiającego się w 2.–10. dniu od zakażenia. Dominują tu głównie objawy nieswoiste w postaci bólów głowy i mięśni, ogólnego rozbicia, braku łaknienia oraz stanów gorączkowych i podgorączkowych. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić objawy zapalne w górnych drogach oddechowych przy prawidłowym stanie oskrzeli i miąższu płucnego. W badaniach dodatkowych obserwuje się przejściowe podwyższenie liczby leukocytów. Badania radiologiczne klatki piersiowej nie wskazują na obecność zmian zapalnych.

Choroba legionistów jest natomiast atypowym zapaleniem płuc wywołanym przez *Legionella pneumophila* i charakteryzuje się ciężkim przebiegiem ze znaczną umieralnością – nawet do 30%. Objawy choroby są zróżnicowane i obejmują różne narządy i układy.

Od chwili wybuchu epidemii w Filadelfii za lek z wyboru uznano erytromycynę, zwłaszcza w ciężkich przypadkach choroby; stosowano ją łącznie z rifampicyną przez 3 tygodnie. Nowe makrolidy (klarytromycyna i azytromycyna) ze względu na ich cechy farmakodynamiczne można podawać przez okres znacznie krótszy, tzn. przez 10–14 dni. Niektóre wyniki badań wskazują na lepszy kliniczny efekt lewofloksacyny w leczeniu choroby legionistów [21].

5. Działanie pozaantybiotykowe azytromycyny

Działanie pozaantybiotykowe azytromycyny jest wykorzystywane w leczeniu rozsianego zapalenia oskrzelików (DPB, *diffuse panbronchiolitis*), mukowiscydozy, astmy, rozstrzeni oskrzeli, POChP oraz u chorych po transplantacji płuca [4, 10, 15, 16, 22].

Podsumowanie

Podsumowując własne doświadczenia w stosowaniu makrolidów, chciałabym zwrócić uwagę na następujące zagadnienia:

1. Mimo zastosowania współczesnych metod diagnostycznych, takich jak PCR lub RT-PCR, mających na celu identyfikację bakterii atypowych w materiale z wymazu z gardła, krwi lub materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL,

bronchoalveolar lavage), nie udało się stworzyć standardu rozpoznawania zakażenia wywołanego bakteriami atypowymi. Próby powiązania diagnostyki molekularnej z pomiarami przeciwciał również nie pozwoliły na opracowanie wystarczająco czułej i swoistej metody diagnostycznej tych zakażeń. Leczenie zakażeń atypowych pozostaje zatem empiryczne.

2. W leczeniu ambulatoryjnym należy rozważyć podanie makrolidów w przedłużającym się zapaleniu krtani lub tchawicy. Szczególnym wskazaniem do takiej terapii jest podejrzenie lub potwierdzenie zakażenia pałeczką krztuśca w zewnątrzszpitalnym zapaleniu płuc u osoby młodej, gdzie na podstawie doświadczenia klinicznego można podejrzewać etiologię atypową.
3. W leczeniu szpitalnym stosuje się makrolidy u chorych na zewnątrzszpitalne zapalenie płuc. Można wówczas stosować azytromycynę, ale zawsze w połączeniu z cefalosporyną.
4. Stosowanie azytromycyny przy podejrzeniu zakażenia bakteriami atypowymi, rozpoznawanego na podstawie badania klinicznego, może przynieść poprawę stanu pacjenta leczonego z powodu zaostrzenia POChP. W badaniach własnych wykazano, że dołączenie leku z grupy makrolidów skraca pobyt pacjenta w szpitalu, a więc wiąże się także z istotną korzyścią ekonomiczną [7, 8].
5. Należy również podkreślić, że azytromycyna jest antybiotykiem o działaniu przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum, a jej właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne powodują, że jest chętnie stosowanym antybiotykiem w codziennej praktyce klinicznej. Właściwości immunomodulujące (pozaantybiotykowe) azytromycyny są wykorzystywane w leczeniu chorób przewlekłych, zapalnych, takich jak: mukowiscydoza, astma lub POChP, choć według mojej wiedzy doświadczenia polskie w stosowaniu takich terapii są nieliczne.
6. Aktualnie kluczowym problemem w antybiotykoterapii, również w leczeniu azytromycyną, jest narastająca oporność bakterii na antybiotyki. Należy zatem zachować szczególną ostrożność, kwalifikując pacjenta do wydłużonej terapii tym lekiem.

Piśmiennictwo:

1. Plusa T.: *Makrolidy*. Pol. Merk. Lek. 2008, XXV(149): 403–407.
2. Jahnz-Różyk K.: *Historia zakażeń układu oddechowego*. W: Jahnz-Różyk K., Jurkiewicz D. (red.): *Zakażenia w oto-*

- rynolaryngologii i pneumonologii. Warszawa, Fundacja Pro Medicina 2011.
3. Płusa T.: Epidemiologia i charakterystyka patogenów układu oddechowego. W: Jahnz-Różyk K., Jurkiewicz D. (red.): Zakażenia w otorynolaryngologii i pneumonologii. Warszawa, Fundacja Pro Medicina 2011.
 4. Targowski T., Jahnz-Różyk K.: Immunomodulujące właściwości makrolidów. *Pol. Merk. Lek.* 2008, 25(149): 408-411.
 5. Oporność na antybiotyki w Europie. Porównanie danych z lat 2009 i 2012 z monitorowania lekowrażliwości drobnoustrojów izolowanych z zakażeń inwazyjnych w sieci EARS-Net, koordynowanej przez Europejskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ECDC). Oporność na karbapenemy w Europie; program EuSCAPE, dane z lutego 2013 r. [online: http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Monitorowanie_strona_2013.pdf].
 6. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. (poz. 66). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. [online: http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0006/36366/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf].
 7. Faber M., Jahnz-Różyk K., Targowski T., Mamelka B.: Comparative analysis of the effectiveness and costs of azithromycin and cefoperazone treatment of patients during COPD exacerbation. *Pol. Merk. Lek.* 2003, 14(79): 36-38.
 8. Faber M., Jahnz-Różyk K., Kucharczyk A. et al.: Evaluation of clinical effectiveness and direct costs of azithromycin treatment for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalized patients and ambulatory care. *Pol. Merk. Lek.* 2004, 16(supl. 1): 96-99.
 9. Tichopad A., Roberts C., Gembula I. et al.: Clinical and Economic Burden of Community-Acquired Pneumonia among Adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS One.* 2013, 8(8): e71375.
 10. Albert R.K., Connet J., Builey W.C. et al.: Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbation of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365: 689-698.
 11. Hryniewicz W., Ozorowski T. (red.): Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń w szpitalu. Warszawa 2015 [online: http://antybiotyki.edu.pl/pdf/rekomendacje%20kompendium_20150504.pdf].
 12. Płusa T.: Wewnątrzszpitalne zapalenie płuc. W: Jahnz-Różyk K., Jurkiewicz D. (red.): Zakażenia w otorynolaryngologii i pneumonologii. Warszawa, Fundacja Pro Medicina 2011.
 13. Jahnz-Różyk K.: Pozaszpitalne zapalenie płuc. W: Jahnz-Różyk K., Jurkiewicz D. (red.): Zakażenia w otorynolaryngologii i pneumonologii. Warszawa, Fundacja Pro Medicina 2011.
 14. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [online: <http://www.goldcopd.org/>].
 15. Herath S.C., Poole P.: Prophylactic Antibiotic Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA* 2014, 311(21): 2225-2226.
 16. Ni W., Shao X., Cai X. et al.: Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015, 10(3): e0121257.
 17. Kingah P.L., Muma G., Soubani A.: Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, 10: CD002109 [doi: 10.1002/14651858.CD002109.pub4].
 18. Kucharczyk P., Jahnz-Różyk K.: Pathophysiology, epidemiology and clinical picture of infections caused by *Legionella pneumophila*. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 2012, 18(2): 76-85.
 19. Kucharczyk P., Jahnz-Różyk K.: Diagnosis, treatment and prevention of infections caused by *Legionella pneumophila* – standards of practice. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 2012, 18(2): 85-93.
 20. Ricketts K.D., Joseph C.A.: Legionnaires' disease in Europe: 2005–2006. *Eur. Surveil.* 2007, 12: 12-17.
 21. Pedro-Botet L., Yu V.L.: Legionella: macrolides or quinolones? *Clin. Microbiol. Infect.* 2006, 12(supl. 3), 25-30.
 22. Pakhale S., Mulpuru S., Verheij T.J. et al.: Azithromycin improves lung function in patients with post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome: a meta-analysis. *Clin. Transplant.* 2014, 28(8): 906-910.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk
Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej,
Wojskowy Instytut Medyczny
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
e-mail: krozyk@poczta.onet.pl