

Urszula Kozera-Ptaszyńska, Maria Fornal, Tomasz Grodzicki  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
w Krakowie

# Porównanie leczenia empirycznego pozaszpitalnego zapalenia płuc z zastosowaniem monoterapii (amoksycylina z kwasem klawulanowym) i leczenia skojarzonego (amoksycylina z kwasem klawulanowym w połączeniu z doksycykliną)

## *Comparison of monotherapy (amoxicillin-clavulanate) and dual therapy (amoxicillin-clavulanate plus doxycycline) in treatment of community-acquired pneumonia*

### **Abstract**

**Background.** Community-acquired pneumonia (CAP), being one of the leading causes of the work absence, hospitalizations and mortality, became an essential clinical and social problem. Increase of the resistance of the most frequent CAP pathogen — *Streptococcus pneumoniae* — to traditional therapy with  $\beta$ -lactams, as well as growing role of atypical pathogens in the etiology of CAP, lower the effectiveness of antimicrobial therapies. This situation calls for new strategies in the initial treatment of patients with CAP.

**Material and methods.** Present study compares the efficacy of two intravenous empiric antibiotic therapies: monotherapy using amoxicillin-clavulanate and, dual therapy with amoxicillin-clavulanate plus doxycycline. The study was conducted on 40 patients admitted to the university hospital due to CAP.

**Results.** Substantial advantage of dual therapy employing doxycycline as a second agent (85% cured patients) over monotherapy with amoxicillin-clavulanate (45% cured patients) has been proven.

**Conclusions.** In view of the superior efficacy of dual therapy in CAP as compared to monotherapy, and in view of the increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to  $\beta$ -lactams, dual therapy should be strongly considered in clinical practice.

**key words:** community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, amoxicillin-clavulanate, doxycycline, *Streptococcus pneumoniae*

Adres do korespondencji:  
lek. Urszula Kozera-Ptaszyńska  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Geriatrii  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków  
tel.: (012) 424 88 00, faks: (012) 423 10 80

### **Wstęp**

Pozaszpitalne zapalenia płuc (CAP, *community-acquired pneumonia*) są jedną z głównych przyczyn absencji w pracy, hospitalizacji oraz zgonów na świecie.

Na przykład w samych Stanach Zjednoczonych dotyczy ono około 2–3 mln osób rocznie, czego rezultatem jest około 10 mln wizyt w gabinetach lekarza rodzinnego, 500 000 hospitalizacji i około 45 000 zgonów [1]. Zgodnie z doniesieniami Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Infekcyjnych i Brytyjskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej największa zapadalność na CAP dotyczy osób po 65 roku życia, co oznacza coraz większą częstość i długość hospitalizacji, a tym samym ważny problem ekonomiczny [2–5]. Amerykańskie Towarzystwo Chorób Infekcyjnych i Brytyjskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej podały, że najczęstszym czynnikiem etiologicznym pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc jest *Streptococcus pneumoniae* [1–3, 6]. Na podstawie badań prowadzonych u chorych przyjętych do szpitala z zapaleniem płuc stwierdzono, że do innych przyczyn CAP należą zakażenia: *H. influenzae* (3,9%), *Legionella spp.* (5,1%), *Mycoplasma pneumoniae* (6,0%), *Chlamydia pneumoniae* (6,3%) oraz wirusami grypy A i B (5,3%). Znaczny odsetek stanowią zakażenia mieszane (6,3%).

W ciągu ostatnich lat zaobserwowano szybko wzrastającą oporność *Streptococcus pneumoniae* na dotychczas stosowaną antybiotykoterapię, w tym najczęściej na  $\beta$ -laktamy [1, 3, 7, 8]. Narastająca oporność szczepów *Streptococcus pneumoniae*, głównych czynników etiologicznych CAP, spowodowała rewizję dotychczasowych metod leczenia i wprowadzenie nowych wytycznych zalecających rozpoczęcie terapii CAP od leczenia skojarzonego. W piśmiennictwie polskim ukazało się niewiele prac dotyczących problemu oporności *Streptococcus pneumoniae* i schematów terapeutycznych najlepiej odpowiadających współczesnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Celem niniejszej pracy jest porównanie skuteczności dwóch schematów leczenia CAP — tradycyjnego, opartego na empirycznej monoterapii amoksycyliną z kwasem klawulanowym oraz tak zwanego leczenia skojarzonego, polegającego na stosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym i doksycykliny.

### Material i metody

Do badania zakwalifikowano kolejnych 40 chorych przyjętych do kliniki. Zastosowano następujące kryteria włączenia:

- zapalenie płuc stwierdzone na podstawie badania klinicznego (duszność, kaszel, obecność trzeszczeń podczas osłuchiwania płuc, temperatura powyżej 36,8°C) i badań dodatkowych (leukocytoza powyżej 10 000 w 1 mm<sup>3</sup>, RTG klatki piersiowej — obecność nacieków pneumonicznych);

- brak przeciwwskazań do antybiotykoterapii amoksycyliną lub doksycykliną (np. współistnienie schorzeń przebiegających ze znacznym upośledzeniem wydolności nerek i/lub wątroby);
- brak wskazań do zastosowania odmiennego leczenia (np. kontynuacja wcześniej rozpoczętej antybiotykoterapii, podejrzenie zakażenia szpitalnego wywołanego drobnoustrojami opornymi na stosowane antybiotyki).

Pacjentów przydzielano losowo do dwóch grup (A i B), stosując zasadę naprzemienności podczas kolejnych przyjęć do szpitala. Chorych z grupy A poddano antybiotykoterapii skojarzonej (amoksycylina z kwasem klawulanowym 1,2 g co 8 h + doksycyklina 0,1 g co 12 h) w postaci dożylniej. U pacjentów z grupy B zastosowano empiryczną monoterapię (amoksycylina z kwasem klawulanowym w dawce 1,2 g co 8 h w postaci dożylniej). Kryterium oceny badania było ustąpienie klinicznych cech zapalenia płuc, czyli normalizacja temperatury przez okres co najmniej 48 godzin oraz brak duszności i kaszlu. Dodatkowo rejestrowano takie dane, jak:

- czas antybiotykoterapii dożylniej;
- czas hospitalizacji;
- poprawa radiologicznych cech zapalenia płuc — ustąpienie nacieków pneumonicznych w RTG klatki piersiowej;
- możliwość stosowania terapii sekwencyjnej (tzn. zastąpienie antybiotyków podawanych pozajelitowo przez doustne po uzyskaniu poprawy klinicznej), przy braku przeciwwskazań (zaburzenia połykania, wchłaniania, współistniejąca inna ciężka choroba ogólnoustrojowa).

Analizę danych przeprowadzono na podstawie elementów statystyki opisowej (średnia, mediana, odchylenia standardowe, wartości minimalne i maksymalne). W celu porównania wartości średnich dla zmiennych o rozkładzie normalnym (wiek) zastosowano test *t*-Studenta dla grup niezależnych, a dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny — test Manna-Whitneya. Rozkład procentowy porównano za pomocą testu  $\chi^2$  (porównanie proporcji).

### Wyniki

Do grupy A zakwalifikowano 13 mężczyzn i 7 kobiet w wieku 40–94 lat, a do grupy B — 14 mężczyzn i 6 kobiet w wieku 58–94 lat. Obydwie grupy były porównywalne pod względem wieku, rozkładu płci, liczby białych krwinek i lokalizacji zmian zapalnych w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej (tab. 1).

Wszyscy zakwalifikowani chorzy byli w ciężkim stanie ogólnym, obarczeni wieloma schorzeniami współistniejącymi. Na zdjęciach rentgenowskich klatki pier-

**Tabela 1.** Charakterystyka badanych grup ze względu na wiek, płeć, leukocytozę i wynik badania rentgenowskiego

**Table 1.** Characteristics of the groups of patients according to age, sex, leucocytosis and, chest X-rays

	Grupa A	Grupa B
Wiek: średnia + SD, mediana, p = 0,82	74 ± 15,33 (77)	73 ± 9,02 (73)
Kobiety (%)	35	30
Leukocytoza (p = 0,91)	12,6 ± 7,26 (9,8)	11,1 ± 3,76 (11)
Lokalizacja zmian zapalnych w RTG: obustronne/ jednostronne (%)	30/70	35/65

siowej zaobserwowano rozległe zmiany radiologiczne. Sukces terapeutyczny w postaci ustąpienia zapalenia płuc w grupie A (terapia skojarzona) stwierdzono u 17 osób (85%), natomiast w grupie B (monoterapia) — jedynie u 9 pacjentów (45%;  $p < 0,01$ ).

Brak efektu terapeutycznego zanotowano u 3 chorych poddanych leczeniu skojarzonemu, u których zidentyfikowano czynniki etiologiczne zapalenia płuc, takie jak: *Enterobacter cloacae* (wrażliwy m.in. na trimetoprim z sulfametoksazolem) i *Klebsiella pneumoniae* (wrażliwa m.in. na doksycylinę).

W grupie B zaobserwowano oporność na wstępne leczenie w 11 przypadkach. W każdym z nich ze względu na brak klinicznej poprawy już po kilku dniach dołączano nowy antybiotyk: 5 pacjentów wyleczono po empirycznym zastosowaniu ciprofloksacyny jako leku drugiego rzutu, u 3 chorych doksycyliny, u 1 osoby cefotaksymu. U 2 pacjentów zastosowano antybiotykoterapię drugiego rzutu zgodnie z antybiogramem. U tych chorych zidentyfikowano czynniki etiologiczne, takie jak *Pseudomonas aeruginosa* (wrażliwy m.in. na ceftazydym) i *Escherichia coli* (wrażliwa m.in. na cefuroksym).

Czas antybiotykoterapii dożylniej był podobny w obydwu grupach: w grupie A wyniósł średnio  $12,3 \pm 4,54$  dnia (mediana: 12 dni), w grupie B — średnio  $11,6 \pm 6,01$  dnia (mediana: 10 dni) ( $p = 0,33$ ). Pacjentów, niezależnie od przynależności do grupy, hospitalizowano dłużej niż wymagałby tego czas antybiotykoterapii: w grupie A średnio  $15,8 \pm 6,24$

dnia (mediana: 15 dni), w grupie B średnio  $16 \pm 9,42$  dnia (mediana: 13 dni). Czas hospitalizacji nie różnił się istotnie między grupami.

Zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej wykonywano kontrolnie u 18 chorych z grupy A i u 18 osób z grupy B. Czwooro pozostałych pacjentów uznano za wyleczonych na podstawie poprawy parametrów klinicznych, a o wykonaniu kontrolnych radiogramów klatki piersiowej w trybie ambulatoryjnym po wypisie ze szpitala decydował lekarz podstawowej opieki zdrowotnej. Na podstawie zdjęć rentgenowskich stwierdzono ustąpienie nacieków zapalnych odpowiednio w grupie A i B po  $11,5 \pm 5,00$  dniach (mediana: 11 dni) oraz po  $10,3 \pm 6,10$  dniach (mediana: 9 dni).

Podwyższoną leukocytozę zanotowano u 9 chorych z grupy A i 10 pacjentów z grupy B. Normalizacja leukocytozy nastąpiła w grupach A i B odpowiednio po  $10,1 \pm 6,92$  dniach (mediana: 8 dni) i po  $6,4 \pm 1,35$  dniach (mediana: 6 dni), jednak, ze względu na małą liczebność grup różnica ta okazała się nieistotna statystycznie ( $p = 0,28$ ).

Terapię sekwencyjną zastosowano u 3 chorych z grupy A i u 2 osób z grupy B. U części pacjentów wykonano wstępne badania mikrobiologiczne (w grupie A — 8, w grupie B — 6).

## Dyskusja

Wybór terapii antybiotykowej w leczeniu infekcji jest stosunkowo łatwy, gdy znana jest etiologia choroby oraz gdy wiadomo, że dany szczep bakterii jest podatny na działanie wybranego antybiotyku [1, 6]. W przypadku pozaszpitalnych zapaleń płuc oba powyższe warunki z reguły nie są spełnione, wobec czego szczególnie terapia początkowa musi mieć charakter empiryczny. Stosowany często schemat leczenia polegający na podaniu antybiotyku o szerokim spektrum działania, na przykład  $\beta$ -laktamów, zapewniał skuteczność niezależnie od rodzaju bakterii. Niestety, rozwój oporności głównego czynnika etiologicznego CAP — *Streptococcus pneumoniae* — oraz coraz częstszy udział więcej niż jednego rodzaju infekcyjnego czynnika etiologicznego w wywołaniu tego schorzenia w ostatnich latach znacznie zmniejszyły szanse na powodzenie monoterapii  $\beta$ -laktamami [2–5, 9]. W związku z tym wprowadzono nowe, alternatywne do empirycznej monoterapii modele leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc.

W celu poszerzenia spektrum działania w niniejszym badaniu stosowano terapię skojarzoną  $\beta$ -laktamem i tetracykliną [4, 5]. Doksycylinę — zamiast zalecanego obecnie makrolidu — zastosowano ze względów ekonomicznych.

Porównując dwa schematy empirycznego leczenia CAP: monoterapii amoksycyliną i kwasem klawulanowym oraz leczenia skojarzonego za pomocą amoksycyliny i kwasu klawulanowego łącznie z doksycyliną, wykazano zdecydowaną przewagę terapii skojarzonej. Pacjentom, których leczenie rozpoczynano od klasycznej monoterapii amoksycyliną z kwasem klawulanowym, znamiennie częściej (55% przypadków) należało podać drugi antybiotyk niż chorym od początku poddanym terapii skojarzonej (jedynie 15% osób wymagało zmiany leku).

Nie zaobserwowano różnic między grupami pacjentów poddanych różnym terapiom w zakresie: czasu hospitalizacji, czasokresu podawania antybiotyków drogą dożylną i czasu, który upłynął do pełnego wyleczenia. Wynikało to głównie ze stosunkowo wczesnego dołączenia (średnio po kilku dniach) drugiego antybiotyku, w przypadku gdy nie następowała poprawa stanu klinicznego chorego leczonego początkowo wyłącznie amoksycyliną z kwasem klawulanowym. Wynik przeprowadzonego badania jest zgodny z innymi obserwacjami dotyczącymi skuteczności empirycznych terapii antybiotykowych stosowanych w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc. Dane z piśmiennictwa dotyczące strategii empirycznej terapii CAP, choć z użyciem innych kombinacji antybiotyków, również potwierdzają większą efektywność leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią. Porównując stosowanie u pacjentów z CAP preparatu z grupy penicylin w porównaniu z podawaniem tego samego preparatu w połączeniu z makrolidem, wykazano zmniejszenie śmiertelności z 8% do 2,5% [10]. Inni autorzy, którzy porównywali działanie empirycznego leczenia CAP z użyciem wyłącznie  $\beta$ -laktamu oraz kombinacji  $\beta$ -laktamu i makrolidu, stwierdzili redukcję ryzyka zgonu między obiema grupami pacjentów o czynnik 3,0 [11] oraz 2,5 [12].

Byłoby bardzo wskazane, aby skuteczność terapii skojarzonej (w porównaniu z monoterapią) w lecze-

niu CAP, potwierdzona w niniejszym badaniu (oraz znana z piśmiennictwa dla kombinacji  $\beta$ -laktamu z makrolidem), przyczyniła się do rozpowszechnienia tej nowej metody terapeutycznej. Zestaw dwóch antybiotyków — amoksycyliny lub kwasu klawulanowego z doksycyliną — jest stosunkowo niedrogi w porównaniu na przykład z ciprofloksacyną lub cefolosporynami trzeciej generacji, antybiotykami drugiego rzutu podawanymi w wypadku oporności na wstępną terapię empiryczną [4, 5]. Jego stosowanie sprzyja oszczędnemu używaniu najnowszych antybiotyków, a także z pewnością przyczyni się do zmniejszenia ryzyka rozwoju lekooporności na te preparaty.

### Wnioski

W niniejszej pracy porównano skuteczność dwóch schematów leczenia pozaszpitalnych zapaleń płuc: tradycyjnego, opartego na empirycznej monoterapii amoksycyliną z kwasem klawulanowym oraz tak zwanego leczenia skojarzonego, polegającego na stosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym i doksycyliny. Wykazano zdecydowaną przewagę leczenia skojarzonego w terapii chorych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc. Pacjenci, u których leczenie rozpoczynano od monoterapii amoksycyliną z kwasem klawulanowym, znamiennie częściej (55%) wymagali podania drugiego antybiotyku, podczas gdy jedynie u 15% chorych od początku leczonych terapią skojarzoną należało zmienić lek. Wydaje się, że skuteczność leczenia skojarzonego CAP w porównaniu z monoterapią wynika z rosnącej oporności *Streptococcus pneumoniae*, najbardziej powszechnego czynnika etiologicznego CAP, na  $\beta$ -laktamy oraz z coraz częstszego udziału więcej niż jednego rodzaju bakterii w wywołaniu tej infekcji. Byłoby wskazane, aby leczenie skojarzone pozaszpitalnego zapalenia płuc stało się powszechną praktyką kliniczną.

### Streszczenie

**Wstęp.** Pozaszpitalne zapalenia płuc, które są jedną z głównych przyczyn absencji w pracy, hospitalizacji oraz zgonów stanowią istotny problem społeczny i kliniczny. Narastająca oporność najczęstszego czynnika etiologicznego tego schorzenia — *Streptococcus pneumoniae* — na tradycyjnie stosowaną antybiotykoterapię ( $\beta$ -laktamy), jak i coraz bardziej powszechny udział więcej niż jednego rodzaju bakterii w wywołaniu tej infekcji, zmniejszają skuteczność stosowanych dotąd schematów leczenia. Skłania to do poszukiwania nowych sposobów terapii.

**Materiał i metody.** W niniejszej pracy porównano dwa typy antybiotykoterapii empirycznej u pacjentów hospitalizowanych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc: tradycyjną monoterapię amoksycyliną z kwasem klawulanowym oraz terapię skojarzoną polegającą na podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym w połączeniu

z doksycykliną (leki stosowano dożylnie). Badania przeprowadzono u 40 chorych przyjętych do Kliniki, z rozpoznaniem pozaszpitalnego zapalenia płuc.

**Wyniki.** Wykazano istotną przewagę leczenia skojarzonego (85% wyleczeń) nad monoterapią (45% wyleczeń).

**Wnioski.** Większa skuteczność leczenia skojarzonego CAP w porównaniu z monoterapią, w aspekcie narastającej oporności na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, wskazuje na celowość rozpowszechnienia terapii skojarzonej w praktyce klinicznej.

**słowa kluczowe:** pozaszpitalne zapalenie płuc, terapia antybiotykowa, amoksycylina z kwasem klawulanowym, doksycyklina, *Streptococcus pneumoniae*

## PIŚMIENNICTWO

1. File T.M.: *Empiric therapy for community — acquired pneumonia*. Hipocrates (from the publishers of NEJM) 2000; 14: 3.
2. Macfarlane J., Douglas G., Finch R., i wsp.: *BTS: guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults*. *Pneumonia Guidelines Committee of BTS Standards of Care Committee*. Thorax 2001; 56 (supl. IV): IV-1-IV-64.
3. Peterson M.W., Wcisel G.: *Community — acquired pneumonia: Interactive Guidelines*. University Iowa, November 2000.
4. *Postępowanie w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych. Wytyczne British Thoracic Society*. Medycyna Praktyczna. Wydanie specjalne 2003; 2.
5. *Postępowanie w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych. Aktualizacja (2004) wytycznych British Thoracic Society*. Medycyna Praktyczna 2004; 9.
6. Farber M.O.: *Managing community — acquired pneumonia*. Postgraduate Med. 1999; 105: 4.
7. Fine M.J., Stone R.A., Singer D.E. i wsp.: *Processes and outcomes of care for patients With community-acquired pneumonia results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) Cohort Study*. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 970-980.
8. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H. i wsp.: *Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group*. Arch. Intern. Med. 2001; 161: 1681-1682.
9. Halm E.A., Teirstein A.S.: *Management of community acquired pneumonia*. NEJM 2002; 347: 2039-2045.
10. Brown R.B., Iannini P., Gross P., Kunkel M.: *Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database*. Chest 2003; 123: 1503-1511.
11. Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G.: *Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumonia*. Arch. Intern. Med. 2000; 161: 1837-1842.
12. Houck P.M., MacLehose R.F., Niederman M.S., Lowery J.K.: *Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995 and 1997*. Chest 2001; 119: 1420-1426.