

Racjonalna antybiotykoterapia, co to oznacza w praktyce? *Rational antibiotherapy, what does it mean in practice?*

Jarosław Woron^{1,2}

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie

Racjonalna antybiotykoterapia jest dzisiaj praktycznym wyzwaniem z uwagi na narastającą antybiotykooporność. W praktyce, aby uzyskać efektywność kliniczną nie narażając pacjenta na niepotrzebne działania niepożądane, antybiotykoterapia powinna być maksymalnie rzadka, skuteczna co do dawki oraz częstości stosowania oraz możliwie krótka. Niezwykle istotne jest także dobranie odpowiedniej postaci leku, szczególnie w tych populacjach, w których zmienna farmakokinetyka może niekorzystnie modyfikować skuteczność prowadzonego leczenia. (*Farm Współ 2020; 13: 13-17*)

Słowa kluczowe: antybiotykoterapia, wybór, racjonalizacja

Summary

Rational antibiotic therapy is today a practical challenge due to the increasing antibiotic resistance. In practice, in order to achieve clinical effectiveness without exposing the patient to unnecessary side effects, antibiotic therapy should be as rare as possible, effective in terms of dose and frequency of use, and should be as short as possible. It is also extremely important to choose the right form of the drug, especially in those populations where variable pharmacokinetics can adversely modify the effectiveness of treatment. (*Farm Współ 2020; 13: 13-17*)

Keywords: antibiotic therapy, choice, rationalization

Antybiotyki znane są od 1928 r., kiedy odkryta została penicylina naturalna. Następne lata, zwłaszcza 70. i 80., przyniosły odkrycie wielu kolejnych leków o działaniu przeciwbakteryjnym [1,2]. Jednak obecnie, mimo dostępności ponad dwudziestu różnych grup antybiotyków obejmujących kilkadziesiąt preparatów, coraz częściej notowany jest spadek skuteczności terapii zakażeń bakteryjnych. Przyczyn tego jest wiele i należy ich upatrywać zarówno w błędnym doborze leku dla pacjenta, nieodpowiednim dla miejsca i ciężkości przebiegu infekcji, stosowaniu dawek i przedziałów dawkowania utrudniających osiągnięcie stężeń terapeutycznych, jak też w ograniczonej i nieaktualizowanej wiedzy o samych antybiotykach, zakresie ich działania wobec różnych bakterii i ich farmakokinetyce [2,3]. Niewątpliwie jednak ogrom problemów związanych z nieskuteczną terapią uwarunkowany

jest stale narastającą lekoopornością wśród bakterii, która nierzadko indukowana jest nieracjonalnym stosowaniem antybiotyków. Znalezienie skutecznej opcji terapeutycznej z potwierdzoną mikrobiologicznie wrażliwością na antybiotyki jest coraz trudniejsze, szczególnie w przypadku zakażeń pałeczkami Gramujemnymi. **Aby podany antybiotyk mógł skutecznie wywierać działanie przeciwbakteryjne jego stężenie w miejscu, gdzie toczy się zakażenie musi utrzymać się przez odpowiedni czas powyżej wartości MIC. Możliwość osiągnięcia tych parametrów jest ściśle powiązana z profilem farmakokinetycznym antybiotyku, w zakresie parametrów dystrybucyjnych [1,3,4].** W mechanizmie działania antybiotyków beta-laktamowych miejscem docelowym są białka wiążące penicyliny (ang. *penicillin binding proteins* – PBP), które mieszczą się w warstwie zewnętrznej błony

protoplazmatycznej. Poszczególne preparaty różnią się powinowactwem do PBP, a komórki bakteryjne danego gatunku mają określoną liczbę PBP, co oznaczane jest kolejnymi liczbami od 1 do 12. O aktywności antybiotyku tej grupy decyduje stopień powinowactwa, które warunkuje siłę wiązania leku z miejscem docelowym. **Znaczenie ma także zdolność penetracji antybiotyku przez warstwy zewnętrzne komórki bakteryjnej do miejsca docelowego, która jest zależna od wielkości cząsteczki oraz jej hydrofilności. Jednakże najistotniejszym czynnikiem decydującym o aktywności antybiotyku beta-laktamowego jest jego oporność na działanie beta-laktamaz.** W praktyce ambulatoryjnej jednym z najczęściej stosowanych antybiotyków są aminopenicyliny, w szczególności amoksycylina. **Charakteryzuje się ona optymalnym profilem farmakokinetycznym, który sprawia, że jej prawidłowe dawkowanie powoduje wysoką skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania także w aspekcie możliwości indukowania dysbiozy.** Amoksycylina jest lekiem z wyboru w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego i w ostrym zapaleniu zatok przynosowych. W tych przypadkach dawkowanie u dorosłych wynosi 2 x 1,5-2 g doustnie, natomiast dawkowanie u dzieci powinno wynosić 75-90 mg/kg/dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Z kolei w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym dawkowanie powinno wynosić 3 x 1 g doustnie. Podobny schemat dawkowania, dawka 3 x 1 g doustnie, dotyczy pacjentów z zaostrzeniem POChP w mniej zaawansowanym stadium choroby. Amoksycylina jest wskazana także u pacjentów z zakażeniami układu moczowego o etiologii *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* a także w przypadku, gdy wskazana jest profilaktyka bakteryjnego zapalenia wsierdza. W zakresie wskazań do stosowania profilaktyki należy wymienić wszystkie procedury stomatologiczne związane z naruszeniem dziąseł oraz okołoszczytowych regionów zębów lub perforacją błony śluzowej jamy ustnej a także w zabiegach nacięcia błony śluzowej dróg oddechowych (np. tonsillektomia), które wykonywane są u pacjentów z: wcześniejszym epizodem bakteryjnego zapalenia wsierdza, protezą zastawki serca, wadą wrodzoną serca (nieskorygowane wady przebiegające z sinicą, wady serca leczone poprzez wszczepienie ciała obcego – w ciągu 6 miesięcy od zabiegu, skorygowane wady wrodzone z resztkowym defektem pozostającym w miejscu wszczepienia ciała obcego, przeszczep

serca przebiegający z wadą zastawkową). W opisanych przypadkach dawkowanie amoksycyliny powinno być na poziomie 2 g u pacjentów dorosłych lub 50 mg/kg u dzieci na około 2 godziny przed planowanym zabiegiem. W uzasadnionych przypadkach dopuszczalne jest podawanie jednej dawki antybiotyku po zabiegu, jeżeli pacjent nie otrzymał jej wcześniej. Z kolei w profilaktyce zakażenia w przedwczesnym przedporodowym pęknięciu błon płodowych wynosi 3 x 250 mg doustnie. **W praktyce klinicznej połączenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym poszerzyło spektrum działania bakteriobójczego o szczepy wytwarzające β-laktamazę.** Kwas klawulanowy cechuje śladowa aktywność przeciwbakteryjna i jest dodawany w celu zablokowania aktywności β-laktamaz wytwarzanych przez szczepy odporne na ampicylinę i amoksycylinę. Stosowanie tego preparatu jest wskazane głównie w zakażeniach bakteryjnych wywołanych przez szczepy odporne na działanie wyłącznie amoksycyliny. Z uwagi na parametry farmakokinetyczne połączenia kwasu klawulanowego z amoksycyliną jest ono wskazane w leczeniu ambulatoryjnym i – ze względu na swoją aktywność wobec bakterii tlenowych i beztlenowych – znalazło zastosowanie również w leczeniu zakażeń mieszanych. **Zaletą tego połączenia jest optymalna biodostępność po podaniu doustnym wynosząca 74-92%.** Z powyżej wymienionych powodów amoksycylina z kwasem klawulanowym znajduje zastosowanie w leczeniu zakażeń wywołanych przez liczne tlenowe bakterie Gram-dodatnie (*Bacillus anthracis*, *Corynebacterium species*, *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus*, gronkowce koagulazo-ujemne, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*), tlenowe bakterie Gram-ujemne (*Bordetella pertussis*, *Brucella species*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella species*, *Legionella species*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella species*, *Shigella species*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*), beztlenowe bakterie Gram-dodatnie (*Clostridium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*), beztlenowe bakterie Gram-ujemne (*Bacteroides species*, *Fusobacterium species*) oraz *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydie*, *Leptospira icterohaemorrhagiae* oraz *Treponema pallidum*. Podejmując leczenie tym

antybiotykiem, należy uwzględnić miejscowe dane epidemiologiczne, zwłaszcza częstość występowania oporności nabytej i wrodzonej bakterii. Spektrum działania amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest szerokie, a po podaniu dożylnym antybiotyk osiąga stężenie terapeutyczne w skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach, w jamie brzusznej i otrzewnej, także w pęcherzyku żółciowym oraz w płynie maziowym, jednak nie można nie zauważyć, że dożylna postać amoksycyliny z klawulanianem nie ma, w przeciwieństwie do postaci doustnej, optymalnej farmakokinetyki i nie powinna być stosowana w zakażeniach w szpitalu. **Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest zalecana w pozaszpitalnym zapaleniu płuc, zaostrzeniu POChP, ostrym zapaleniu ucha środkowego, nosa i zatok przynosowych, nawrotowym zapaleniu gardła, zakażeniach układu moczowego, zakażeniach skóry i tkanek miękkich, w profilaktyce i leczeniu zakażonych ran po pogryzieniach przez zwierzęta oraz profilaktycznie w niektórych zabiegach stomatologicznych [4-7].**

Jak już wspomniano, ważnym wskazaniem do leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym jest profilaktyka i leczenie zakażeń ran kąsanych. Najczęściej czynnikiem etiologicznym zakażeń ran kąsanych są *Pasteurella species* (*P. multocida* i *P. canis*), *Streptococcus species* (*S. viridans*), *Staphylococcus species*, *Neisseria weaveri*, *Moraxella species*, *Bergeyella zoohelcum*, *Capnocytophaga species* oraz beztlenowce: *Fusobacterium species*, *Bacteroides species*, *Porphyromonas species* i *Prevotella sp.* Zwykle są to bakterie bytujące na powierzchni błon śluzowych jamy ustnej zwierząt, obecne u 80% kotów i 5% psów, oraz znacznie rzadziej bakterie pochodzące ze skóry osoby pokąsanej lub ze środowiska. Antybiotyk może być także użyteczny w przypadku pogryzienia człowieka przez człowieka i jest to związane z aktywnością antybiotyku wobec patogenów HACEK. **Nie bez znaczenia jest postać leku, jaką stosuje pacjent. Coraz popularniejsze są rozpuszczalne formy leków. Po pierwsze, w przypadku form rozpuszczalnych krótszy jest czas ekspozycji flory bakteryjnej na działanie antybiotyku. Także w populacjach pacjentów z możliwością utrudnionego przełykania, a dotyczy to populacji geriatrycznej, pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi czy pacjentów w stanie terminalnym, formy rozpuszczalne są nierzadko jedyną możliwością skutecznego podania antybiotyku.** W racjonalnym wyborze konkretnego produktu leczniczego niezbędna jest znajo-

mość etiologii schorzenia, mechanizmów obronnych organizmu, oporności poszczególnych patogenów, parametrów farmakokinetycznych i profilu bezpieczeństwa konkretnego leku. W zakażeniach bakteryjnych leczonych ambulatoryjnie dominującymi patogenami są: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*. W wielu bakteryjnych infekcjach górnych i dolnych dróg oddechowych lekami pierwszego rzutu są beta-laktamy. **W wytycznych dotyczących leczenia pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego istotne miejsce zajmuje aksetyl cefuroksymu – cefalosporyna najczęściej stosowana w leczeniu otwartym w Polsce.** Cefuroksym należy do półsyntetycznych cefalosporyn II generacji, zaliczających się do antybiotyków beta-laktamowych. Mechanizm działania bakteriobójczego cefuroksymu wiąże się z hamowaniem aktywności transpeptydaz (białek wiążących penicylinę – PBP, penicillin *binding protein*) ściany komórkowej, co prowadzi do zaburzenia tworzenia wiązań między mukopolisacharydami ściany komórkowej bakterii i nieprawidłowej syntezy ściany komórkowej. W rezultacie dochodzi do lizy komórki bakteryjnej. **Cefuroksym wykazuje szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego.** Obejmuje ono bakterie Gram-dodatnie: szczepy *Streptococcus pneumoniae*, także te o obniżonej lub pośredniej wrażliwości na penicylinę, szczepy *Streptococcus pyogenes* oraz *Staphylococcus* (szczepy metycylinowrażliwe). Cefuroksym wykazuje także wysoką aktywność w stosunku do wielu bakterii Gram-ujemnych, w tym beta-laktamaz dodatnich i ujemnych szczepów *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, a także *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* i *Neisseria meningitidis*. Związek charakteryzuje się opornością na penicylazę oraz klasyczne beta-laktamazy TEM i SHV rozkładające penicyliny i cefalosporyny I generacji (wytwarzane przez drobnoustroje Gram-ujemne). W warunkach ambulatoryjnych najczęściej stosowany jest aksetyl cefuroksymu. Aksetyl cefuroksymu (ester acetoksyetylowy cefuroksymu) jest podawany drogą doustną w postaciach stałych, jak i w postaciach płynnych przeznaczonych głównie dla populacji pediatrycznej. Po podaniu doustnym w błonie śluzowej jelita cienkiego alsetyl cefuroksymu ulega hydrolizacji do cefuroksymu, który wchłania się do krwiobiegu. Biodostępność cefuroksymu szacuje się na 30-40% na czczo, natomiast po podaniu w trakcie lub po posiłku wzrasta do 50-60%.

Maksymalne stężenie cefuroksymu po podaniu pojedynczej dawki 250 mg w postaci tabletek w osoczu wynosi 4,1-4,8 mg/l i następuje po 2-2,5 godziny od podania leku. Objętość dystrybucji cefuroksymu wynosi 0,25-0,3 l/kg. **Lek łączy się w około 33% z białkami osocza, bardzo dobrze przenika do narządów i tkanek, w tym wydzieliny drzewa oskrzelowego, migdałków, zatok przynosowych, zapalnego płynu w uchu środkowym, płwociny, kości, płynu stawowego.** Po podaniu pojedynczej dawki cefuroksymu (250-1000 mg) okres półtrwania leku waha się od 1,1 do 1,5 godziny u osób z prawidłową czynnością nerek. Cefuroksym wydalany jest głównie w postaci niezmienionej z moczem. Cefuroksym stosuje się w terapii następujących schorzeń dróg oddechowych: **ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, zakażone rozstrzenia oskrzeli, bakteryjne zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, migdałków podniebiennych i gardła.** Formy doustnej cefuroksymu nie należy stosować w zapaleniu płuc, z uwagi na subterapeutyczne stężenia, jakie są osiąganym w tym kompartmentcie. Poza zastosowaniem w terapii zakażeń dróg oddechowych lek ma zastosowanie także w leczeniu bakteryjnych infekcji dróg moczowo-płciowych oraz skóry i tkanek miękkich, rzeżączki i boreliozy. Wyniki badań klinicznych wskazują na podobną skuteczność zastosowania cefuroksymu, jak i związków z grupy penicylin, cefalosporyn II generacji oraz makrolidów w terapii bakteryjnych infekcji dróg oddechowych. Dotyczy to oczywiście zakażeń pozaszpitalnych. **Cefuroksym, podobnie jak inne cefalosporyny, jest lekiem bezpiecznym, o szerokim współczynniku terapeutycznym.** Do najpoważniejszych działań niepożądanych leku należą reakcje alergiczne. Ich nasilenie może być różne. Obserwowano wysypki, w tym o charakterze pokrzywki, świąd, eozynofilię, gorączkę, wyjątkowo reakcje anafilaktyczne. W ogólnej populacji ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po podaniu cefalosporyn jest niskie – wynosi około 5%, zaś poważnych reakcji alergicznych – poniżej 0,02%. **Oczywiście nie można zapominać, że reakcje nadwrażliwości, jakie mogą wystąpić po podaniu leku (uwaga: nie substancji czynnej) mogą być związane z substancjami pomocniczymi, zawartymi w poszczególnych postaciach produktów leczniczych. Stąd też tak istotne jest, aby u pacjentów z czynnikami występowania ryzyka zwracać uwagę na specyfikację substancji pomocniczych.** Szczególnie narażeni są pacjenci, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna na beta-laktamy, zwłaszcza penicyliny, ponieważ między tymi związkami

może dochodzić do alergii krzyżowych. Alergie krzyżowe między cefalosporynami a penicylinami występują u 2-10% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi cefuroksymu są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, wymioty i biegunki, rzadko rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia flory jelitowej występują incydentalnie. Może dochodzić do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Sporadycznie obserwowano małopłytkowość, leukopenię i niedokrwistość hemolityczną. Lek charakteryzuje się szerokim indeksem terapeutycznym. Istotną wadą obserwowaną w trakcie terapii doustnej aksetylem cefuroksymu jest odczuwanie gorzkiego smaku. Na to odczucie szczególnie narażone są osoby, które mają problemy z przelknięciem. Związane jest to z dłuższym przetrzymywaniem tabletki w jamie ustnej. **Tabletka w kontakcie ze śliną może zacząć się rozpadać i uwalniać gorzką substancję czynną. Dlatego też szczególnie wskazane są powlekane oraz drażowane postaci doustne aksetylu cefuroksymu. Oczywiście nie można także nie zauważyć, że produkty lecznicze, które szybko uwalniają substancję czynną ulegają szybszej absorpcji. W konsekwencji szybciej osiąganym jest stężenie przekraczające wartość MIC, a skuteczność antybiotyków beta-laktamowych koreluje z parametrem farmakokinetycznym, jakim jest czas powyżej którego stężenie utrzymuje się powyżej MIC (T>MIC).** Warto podkreślić, że skuteczność leku nie może przeważać nad komfortem pacjenta. Dzięki technologiom produkcyjnym próbuje się maskować smak aksetylu cefuroksymu. Pomimo tego pojawiają się doniesienia kliniczne, że podczas przyjmowania różnych form handlowych aksetylu cefuroksymu pacjenci sygnalizują organoleptyczne działania niepożądane obniżające komfort leczenia, takie jak odczuwanie przykrego, silnego posmaku goryczy w jamie ustnej. Istotne jest, by ograniczyć występowanie tego działania, zatem nie należy kruszyć tabletek zawierających aksetyl cefuroksymu. W każdym przypadku należy indywidualizować stosowaną antybiotykoterapię [5-7].

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Grayson LM (red.). Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs. 6th ed. ASM Press; 2010.
2. Bradley JS (red.). Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy. 24th ed. American Academy of Pediatrics; 2018.
3. Opal SM, Pop-Vicas AI i wsp. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. (W:) Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone; 2010. str. 279-295.
4. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob. Agents Chemother. 1995;39:1211-33.
5. Gilbert DN (red.). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 48th ed., 2018.
6. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A i wsp. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa, 2016. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf>
7. Amsden GW, Ballou CH, Bertino JS i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiinfective agents. (W:) Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone; 2010. str. 297-307.