

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 09.09.2020 • Zaakceptowano/Accepted: 15.09.2020

© Akademia Medycyny

Kloksacylina w leczeniu infekcji o etiologii gronkowcowej – kiedy, komu, ile i dlaczego

Cloxacillin in the treatment of staphylococcal infections – when, to whom, how much and why

Jarosław Woron^{1,2}

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

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski UJ CM Kraków



Streszczenie

Gronkowce są patogenami bakteryjnymi człowieka, które są odpowiedzialne za liczne choroby oraz kolonizację skóry i błon śluzowych. Czynnikiem zakażeń gronkowcowych są cewniki naczyniowe, implanty, a także nieracjonalne stosowanie antybiotyków. W większości przypadków zakażenie rozwija się powoli. Istnieje długi okres utajenia pomiędzy zakażeniem, a pojawieniem się objawów klinicznych infekcji. Szczególnie niebezpieczną postacią zakażenia gronkowcowego jest bakteremia o etiologii *S. aureus*, która obarczona jest 30-dniową śmiertelnością związaną z zakażeniem na poziomie 15-25% oraz całkowitą 90-dniową śmiertelnością – około 25-30%. W przypadku zakażeń o etiologii MSSA w praktyce powinna być stosowana kloksacylina. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 286-290.*

Słowa kluczowe: kloksacylina, gronkowce, zakażenie, antybiotykoterapia

Abstract

Staphylococci are human bacterial pathogens that are responsible for numerous diseases and colonization of the skin and mucous membranes. The factors of staphylococcal infections are vascular catheters, implants, and the irrational use of antibiotics. The infection progresses slowly in most cases. There is a long latency period between infection and the onset of clinical signs of infection. A particularly dangerous form of staphylococcal infection is bacteraemia of the etiology of *S. aureus*, which is associated with a 30-day mortality related to infection at the level of 15-25% and a total 90-day mortality – about 25-30%. In the case of MSSA infections, cloxacillin should be used in practice. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 286-290.*

Keywords: cloxacillin, staphylococci, infection, antibiotic therapy

Wstęp

Gronkowce są patogenami bakteryjnymi człowieka, które są odpowiedzialne za liczne choroby oraz kolonizację skóry i błon śluzowych. Gronkowce nie tworzą przetrwalników i nie wykazują zdolności ruchu, mogą mieć natomiast otoczkę. Aktualnie

zidentyfikowano 32 gatunki gronkowców, z których 16 wyizolowano z zakażeń od ludzi. Do najczęstszych, będących czynnikiem etiologicznym, zakażeń są: *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*. Dla celów dia-

gnostycznych gronkowce dzieli się na podstawie zdolności wytwarzania enzymu koagulazy na gatunki koagulazododatnie i koagulazoujemne. Z gatunków koagulazododatnich za zakażenia u ludzi odpowiada *Staphylococcus aureus*. Najbardziej patogenne dla człowieka są *Staphylococcus aureus* i koagula zoujemny *Staphylococcus lugdunensis*. Głównym rezerwuarem gronkowca złocistego jest człowiek, a najczęściej zasiedlane części ciała to: przedśrodek nosa, nosogardło, okolice odbytu, skóra granicząca z włosami głowy i okolice szczęki. *Staphylococcus aureus* ma zdolność do wytwarzania wielu mechanizmów oporności na leki przeciwbakteryjne, co ma swoje istotne implikacje praktyczne. Istotne znaczenie w procesie kolonizacji nabłonków odgrywa otoczek polisacharydowy. *Staphylococcus aureus* ma zdolność do wytwarzania toksyn cytolitycznych oraz enzymów, które umożliwiają rozprzestrzenianie się tego drobnoustroju w zakażonym organizmie i indukują uszkodzenie tkanek. Istotnym elementem chorobotwórczości gronkowców jest zdolność tworzenia biofilmu. Gronkowce koagulazoujemne składają się z ponad 30 gatunków. W większości przypadków wywołują one zakażenia związane z opieką zdrowotną. Wyjątek stanowią szczepy gatunku *Staphylococcus saprophyticus*, odpowiedzialne za pozaszpitalne zakażenia układu moczowego, najczęściej u kobiet w wieku rozrodczym. Czynniki zakażeń gronkowcowych są cewniki naczyniowe, implanty, a także nieracjonalne stosowanie antybiotyków. W większości przypadków zakażenie rozwija się powoli [1-4]. Istnieje długi okres utajenia pomiędzy zakażeniem a pojawieniem się objawów klinicznych infekcji. Szczególnie niebezpieczną postacią zakażenia gronkowcowego jest bakteremia o etiologii *S. aureus*, która obarczona jest 30-dniową śmiertelnością związaną z zakażeniem na poziomie 15-25% oraz całkowitą 90-dniową śmiertelnością – około 25-30%. W przypadku takiego zakażenia powikłania mogą występować nawet u 1/3 pacjentów i wyróżnia się wśród nich m.in. infekcyjne zapalenie wsierdza, zakażenie trzonów kręgosłupa oraz ropnie przerzutowe do mięśni biodrowo-łędźwiowych [4-7]. W praktyce klinicznej warto przypomnieć, że:

- zastosowanie kloksacyliny powinno nastąpić niezwłocznie po rozpoznaniu MSSA,
- należy zidentyfikować i – jeżeli to możliwe – usunąć źródło zakażenia, np. cewnik naczyniowy,

- zidentyfikować powikłania na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań obrazowych,
- wykonać kontrolny posiew krwi po 72 godzinach od rozpoczęcia leczenia,
- czas leczenia nie powinien być krótszy niż 14 dni w przypadku zakażenia krwi bez powikłań.

Jak już wspomniano *Staphylococcus aureus* jest patogenem związanym ze znaczną chorobowością i umieralnością zarówno w warunkach pozaszpitalnych, jak i w szpitalach. Może powodować wiele chorób, począwszy od łagodnych zakażeń skóry i tkanek miękkich po ciężkie, zagrażające życiu choroby, takie jak bakteremia, zakażenia skóry i tkanek miękkich z powikłaniami, zapalenie szpiku i kości, infekcyjne zapalenie wsierdza oraz zespół szoku toksycznego. Zakażenie najczęściej jest pochodzenia endogenne¹. Około 1/4 populacji jest nosicielami jednego lub więcej szczepów gronkowców. Patogenność *S. aureus* wiąże się z dużą liczbą czynników wirulentnych obejmujących składniki bakterii, takie jak molekuly powierzchniowe. *S. aureus* wytwarza także wiele cząsteczek sekretorycznych, w tym superantygeny (wiążą się bezpośrednio z głównym układem zgodności tkankowej MHC klasy II i pobudzają nie tylko jeden klon limfocytów swoiście rozpoznających antygen, lecz wszystkie limfocyty mające daną odmianę łańcucha V β – przyp. red.), cytotoksyny, takie jak leukocydyna Pantona-Valentine'a, oraz enzymy [6,8,9].

Warto pamiętać, że w zakażeniach o etiologii gronkowcowej, gdy gronkowiec wykazuje metycylinowrażliwość, skutecznym lekiem jest kloksacylina. Z doświadczenia klinicznego wynika, że jest to lek przeciwbakteryjny zbyt rzadko wykorzystywany w praktyce.

Farmakodynamiczny mechanizm działania

Kloksacylina jest antybiotykiem należącym do grupy penicylin półsyntetycznych pochodnych izoksazolu. Mechanizm działania bakteriobójczego kloksacyliny, podobnie jak innych antybiotyków beta-laktamowych, polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Kloksacylina wykazuje zdolność do inhibicji aktywności transpeptydazy i hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami glikopeptydu ściany komórkowej

bakterii. Dodatkowo, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych, dochodzi do lizy komórki bakteryjnej. Antybiotyk wykazuje oporność na penicyliny gronkowcowe [10,11].

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Kloksacylina wykazuje najsilniejszy efekt przeciwbakteryjny w stosunku do gronkowców, w tym w stosunku do szczepów opornych na penicylinę benzylową. Nie działa natomiast na szczepy metycylinooporne. Dodatkowo wykazuje efekt przeciwbakteryjny w stosunku do paciorkowców hemolizujących, *Streptococcus pneumoniae* oraz bez-tlenowych ziarniaków. Kloksacylina jako skuteczny antybiotyk jest stosowana głównie w leczeniu zakażeń o etiologii gronkowcowej. Warto przypomnieć, że większość szczepów gronkowców wytwarza penicylinazy; ale w sytuacji, gdy szczep gronkowca wrażliwy na kloksacylinę jest także wrażliwy na penicylinę, należy stosować penicylinę benzylową, która wykazuje wyższą aktywność bakteriobójczą od kloksacyliny w stosunku do wrażliwych szczepów gronkowców [10,11].

Profil farmakokinetyczny

Masa cząsteczkowa kloksacyliny wynosi 457,86, co powoduje, że jej parametry dystrybucyjne są znacznie lepsze od wankomycyny, która podobnie jak kloksacylina jest antybiotykiem hydrofilnym, jednak jej masa cząsteczkowa wynosi 1449,30. Masa cząsteczkowa i objętość dystrybucji powinny być istotnymi czynnikami wyboru antybiotyku, szczególnie gdy infekcja toczy się poza kompartmentem centralnym, a zatem parametry dystrybucyjne mogą decydować o skuteczności prowadzonej antybiotykoterapii. W przypadku infekcji etiologii *S. aureus* metycylinowrażliwym, stosowanie zamiast kloksacyliny lub penicyliny benzylowej jest nieracjonalne, zarówno jeżeli chodzi o uwarunkowania farmakokinetyczne, jak i sam efekt przeciwbakteryjny. Hamowanie syntezy ściany komórkowej przez antybiotyki beta-laktamowe jest o wiele skuteczniejszym efektem bakteriobójczym w stosunku do działania glikopeptydów. Co więcej, stosowanie wankomycyny w tej grupie pacjentów wiąże się z większą śmiertelnością w grupie leczonych pacjentów.

Kloksacylina z białkami krwi wiąże się w około

95%. Okres półtrwania wynosi 30 do 45 minut. U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększa się do 1-2 godzin. Kloksacylina jest antybiotykiem, którego efekt przeciwbakteryjny jest zależny od czasu ($T > MIC$). Kloksacylina dobrze penetruje do zmienionych zapalnie kości i stawów, płynu opłucnowego, maziowego, jam surowiczych a także ropy. Przenika przez łożysko i do mleka. Do płynu mózgowo-rdzeniowego przenika tylko w stanach zapalnych. Wydalana jest głównie przez nerki (około 40 do 60%), w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydalania kanalikowego, oraz w niewielkiej ilości z żółcią (około 10%) [10,11].

Dawkowanie

Z uwagi na profil farmakokinetyczny leku w praktyce klinicznej kloksacylinę dawkuje się dożylnie 1-2 g co 4-6 godz. W ciężkich zakażeniach, a także w infekcyjnym zapaleniu wsierdza, stosuje się 12 g/dobę w dawkach podzielonych co 4-6 godz.

Wskazania do stosowania kloksacyliny

Wskazania do stosowania kloksacyliny zebrano w tabeli I, jak już wspomniano antybiotyk jest stosowany jako lek z wyboru w leczeniu zakażeń wywołanych przez gronkowce metycylinowrażliwe (MSSA i MSCNS) [10].

Tabela I. Wskazania do stosowania kloksacyliny
Table I. Cloxacillin indications for use

- zakażenia ośrodkowego układu nerwowego
- infekcyjne zapalenia wsierdza, leki można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z gentamycyną i ryfampicyną w przypadku sztucznych zastawek
- zakażenia krwi
- zapalenia płuc, w tym odrespiratorowe
- zakażenia miejsca operowanego
- zakażenia skóry i tkanek miękkich
- zakażenia krwi związane z cewnikiem naczyniowym
- zakażenia kości i stawów
- zakażenia protez stawowych, kloksacylinę można kojarzyć z ryfampicyną

Należy jednak przypomnieć, że ryfampicyna jest induktorem CYP3A4 i w tym mechanizmie indukuje interakcje farmakokinetyczne z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, co ogranicza możliwość jej stosowania u pacjentów z wielochorobowością i wielolekowością.

Interakcje kloksacyliny z innymi jednocześnie stosowanymi lekami oraz badaniami diagnostycznymi

Najważniejsze i istotne z praktycznego punktu widzenia interakcje kloksacyliny zebrano w tabeli II.

Tabela II. Interakcje kloksacyliny istotne w praktyce

Table II. Practical interactions of cloxacillin

| Lek / grupa leków / badanie diagnostyczne | Konsekwencje kliniczne potencjalnych interakcji |
|--|--|
| Doustne antykoagulanty – acenokumarol, warfaryna | Nasilenie działania przeciwzakrzepowego |
| metotreksat | Spowolnienie eliminacji metotreksatu, zwiększenie stężenia leku w surowicy |
| Doustna hormonalna antykoncepcja | Potencjalna możliwość zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej, szczególnie istotna interakcja u pacjentek z podwyższonym BMI |
| Makrolidy, tetracykliny | Możliwy antagonizm terapeutyczny |
| Oznaczenia steroidów oraz glukozy w moczu | Stosowanie kloksacyliny wpływa na wyniki oznaczeń 17-oksosteroidów i oksogennych steroidów w moczu oraz może powodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu metodami redukcyjnymi. |

Potencjalne działania niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas stosowania kloksacyliny

Lek jest najczęściej dobrze tolerowany, a działania niepożądane występują stosunkowo rzadko. W tabeli III zebrano możliwe działania niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas stosowania kloksacyliny [10].

Tabela III. Niepożądane działania kloksacyliny

Table III. Adverse effects of cloxacillin

| Działanie niepożądane | Obraz kliniczny potencjalnych działań niepożądanych |
|-------------------------|---|
| Przewód pokarmowy | nudności, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, czarny włochaty język |
| Wątroba | zwiększenie aktywności aminotransferaz, żółtaczką cholestatyczną, zapalenie wątroby |
| Nerki | Bardzo rzadko - u osób otrzymujących duże dawki leku i/lub ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek: bezmocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych. |
| Skóra | reakcje nadwrażliwości, wysypka, świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna rozplywna naskórka, pęcherzowe złuszczenie skóry |
| Układ krwiotwórczy | przemijająca eozynofilia, leukopenia, neutropenia, zaburzenia czynności płytek krwi, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, |
| Ośrodkowy układ nerwowy | nadmierna ruchliwość, pobudzenie, niepokój, senność, dezorientacja, ból i zawroty głowy, gorączka. |

Warto przypomnieć, że pacjenci uczuleni na cefalosporyny mogą wykazywać nadwrażliwość również na kloksacylinę, co należy uwzględnić w praktyce.

W praktyce klinicznej wybór antybiotyku powinien być podyktowany nie tylko aspektami mikrobiologicznymi, ale także musi uwzględniać profil farmakokinetyczny stosowanego leku przeciwbakteryjnego, jak i cechy pacjenta.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji.

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ 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. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:751-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4).
2. Coates R, Moran J, Horsburgh MJ. Staphylococci: colonizers and pathogens of human skin. *Future Microbiol.* 2014;9:75-91. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.13.145>. Clinical Manifestations of *Staphylococcus aureus* July 2015 Volume 28 Number 3 *Clinical Microbiology Reviews* cmr.asm.org 635 on September 5, 2020 by guest <http://cmr.asm.org/> Downloaded from
3. Verhoeven PO, Gagnaire J, Botelho-Nevers E, Grattard F, Carricajo A, Lucht F, et al. Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:75-89. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2014.859985>.
4. Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. *Clin Infect Dis.* 2014;58(Suppl 1):S10-S19. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit613>.
5. Malachowa N, DeLeo FR. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67:3057-71. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-010-0389-4>.
6. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:99-139. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00042-09>.
7. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sogaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al., International Bacteremia Surveillance Collaborative. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:465-71. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x>.
8. Mejer N, Westh H, Schonheyder HC, Jensen AG, Larsen AR, Skov R, et al., Danish Staphylococcal Bacteraemia Study Group. Stable incidence and continued improvement in short term mortality of *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1995 and 2008. *BMC Infect Dis.* 2012;12:260. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-260>.
9. Allard C, Carignan A, Bergevin M, Boulais I, Tremblay V, Robichaud P, et al. Secular changes in incidence and mortality associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Quebec, Canada, 1991-2005. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:421-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.01965.x>.
10. Kucer's *The Use of Antibiotics*, CRC Press 2018.
11. Wani MY, Ahmad A. *Combination Therapy Against Multidrug Resistance*, Academic Press, London 2020