

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 06.03.2021 • Zaakceptowano/Accepted: 12.04.2021

© Akademia Medycyny

Nowe opcje terapeutyczne w leczeniu zakażeń u pacjentów hospitalizowanych w OIT – komu, kiedy i dlaczego

New therapeutic options in treating infections in ICU hospitalized patients – when and why

Jarosław Woron^{1,2}, Beata Kowalska-Krochmal³, Tomasz Drygalski¹, Joanna Zorska¹, Jerzy Wordliczek⁴, Jolanta Kędzierska⁵, Urszula Pradel⁵



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

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁴ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

⁵ Zakład Mikrobiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Streszczenie

Aktualne podejście do leczenia przeciwniekcyjnego pacjenta hospitalizowanego w OIT musi uwzględniać nie tylko dynamicznie zmieniający się stan pacjenta w tym zmieniające się parametry farmakokinetyczne, ale także musi uwzględniać cechy leków przeciwbakteryjnych, które charakteryzują się określonym profilem PK/PD. Brak uwzględnienia cech PK/PD prowadzi wprost nie tylko do ryzyka nieskuteczności, ale jest także istotnym elementem presji selekcyjnej, która w konsekwencji jeszcze bardziej zawęża istniejące obecnie do wykorzystania w praktyce opcje terapeutyczne. Nowe antybiotyki takie jak fosfomycyna dożylna, ceftazydim z awibaktamem, meropenem z waborbaktamem oraz imipenem/cylastatyna z relebaktamem oferują nowe możliwości leczenia zakażeń w Oddziałach Intensywnej Terapii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 44-54. doi:10.53139/AIR.20211506*

Słowa kluczowe: intensywna terapia, antybiotyki, zakażenia, leczenie

Abstract

The current approach to anti-infective treatment of a patient hospitalized in the ICU must take into account not only the dynamically changing condition of the patient, including changing pharmacokinetic parameters, but also must take into account the features of antibacterial drugs characterized by a specific PK / PD profile. Failure to take into account the features of PK / PD directly leads not only to the risk of ineffectiveness, but is also an important element of the selection pressure, which consequently further narrows the therapeutic options currently available for use in practice. New antibiotics such as intravenous fosfomycin, ceftazidime with avibactam, meropenem with waborbactam and imipenem / cilastatin with relebactam offer new options for treating infections in intensive care units. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 44-54. doi:10.53139/AIR.20211506*

Keywords: intensive care, antibiotics, infections, treatment

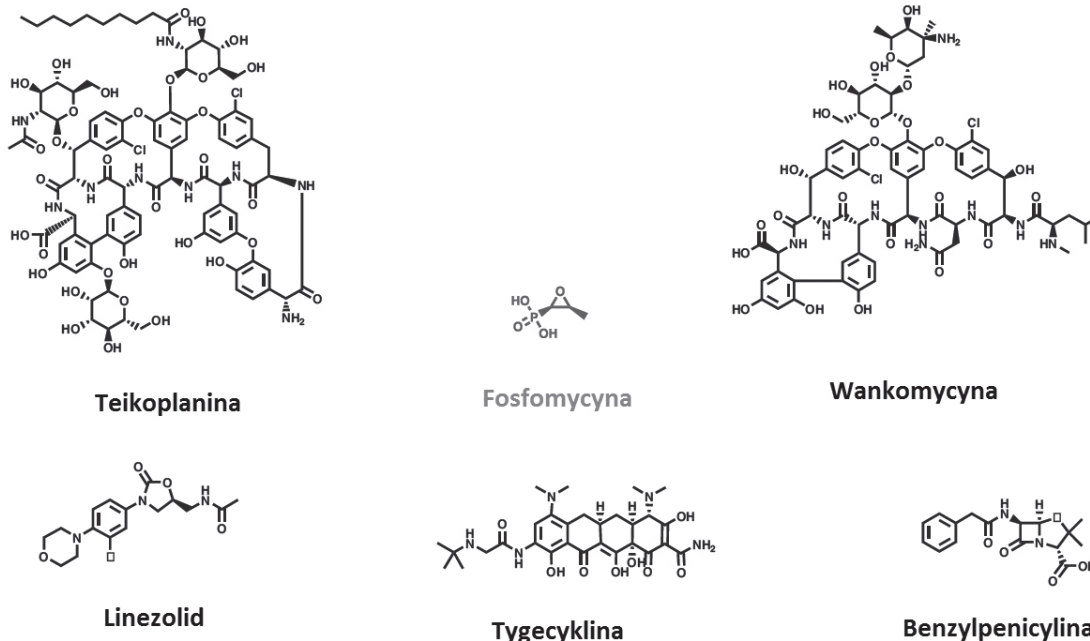
Wybór antybiotyku w praktyce klinicznej musi uwzględniać nie tylko parametry mikrobiologiczne, ale przede wszystkim kliniczne. W praktyce obserwujemy nierzadko brak uwzględniania profilu PK/PD antybiotyku, co w konsekwencji może doprowadzić do nieskuteczności klinicznej, co więcej może doprowadzać także do narastania oporności na stosowane antybiotyki. Warto przypomnieć, że badanie lekowrażliwości drobnoustrojów wykonywane jest *in vitro*, a zatem w żaden sposób nie odnosi się do specyfiki leczonego pacjenta, a brak jest uwzględniania może prowadzić do błędnych decyzji do wyboru antybiotyku. Stąd też zawsze racjonalna farmakoterapia musi uwzględniać zarówno kryteria mikrobiologiczne i farmakologiczne [1,2].

Aktualne podejście do leczenia przeciwniektynnego pacjenta hospitalizowanego w OIT musi uwzględniać nie tylko dynamicznie zmieniający się stan pacjenta w tym zmieniające się parametry farmakokinetyczne, ale także musi uwzględniać cechy leków przeciwbakteryjnych, które charakteryzują się określonym profilem PK/PD. Brak uwzględnienia cech PK/PD prowadzi wprost nie tylko do ryzyka nieskuteczności, ale jest także istotnym elementem presji selekcyjnej, która w konsekwencji jeszcze bardziej zawęża ist-

niejące obecnie do wykorzystania w praktyce opcje terapeutyczne. Zmiany cech farmakokinetycznych zachodzące u pacjenta mogą między innymi wpływać na wewnątrzplucną dystrybucję leków przeciwbakteryjnych, co dokładnie można było zaobserwować w przypadku pacjentów z COVID-owym zapaleniem płuc. Mała liczba nowych antybiotyków i stale narastająca lekooporność bakterii sprawia, że poszukiwane są skuteczne opcje terapeutyczne wśród znanych już leków, które z różnych względów były w ograniczonym stopniu stosowane i z tych też powodów rzadko selekcionowały szczepy odporne. Takim antybiotykiem okazała się kolistyna, bez której wiele OIT niw wyobraża sobie leczenia infekcji wywołanych przez szczepy wielolekooporne. Podstawową wadą kolistyny jest jej profil farmakokinetyczny, który powoduje, że lek nie osiąga w wielu kompartmentach stężeń wystarczających do eradykacji bakterii wielolekoopornych. Od kilku lat na nowo odkrywana jest też fosfomicyna do podawania w postaci dożylniej [1,2].

Fosfomicyna dożylna

Fosfomicyna parenteralna ma odmienne właściwości od doustnej, rozszerzając znacznie wskazania



Rycina 1. Porównanie cząsteczki fosfomicyny z innymi antybiotykami
Figure 1. Comparison of the fosfomicin molecule with other antibiotics

do stosowania tego antybiotyku jak i też możliwości skutecznego leczenia ciężkich zakażeń w różnych grupach wiekowych. Wykazuje wysoką skuteczność wobec wieloopornych szczepów bakterii

Mechanizm działania fosfomicyny

Fosfomicynę charakteryzuje jeden podstawowy mechanizm farmakodynamiczny, który jest związany z hamowaniem pierwszego etapu syntezy peptydoglikanu. Antybiotyk jest transportowany z udziałem permeaz, do których zaliczmy transporter glicerolo-3-fosforanu (G3P) oraz transporter glukozy-6-fosforanu (G6P). Fosfomicyna penetrując do wnętrza komórki bakteryjnej wykazuje zdolność do hamowania aktywności enzymu transferazy UDP-N-acetylglikozamino enolopirogronianowej (MurA), który odpowiada za powstawanie kwasu N-acetylmuraminowego (prekursor peptydoglikanu,) poprzez zdolność wiązania N-acetylglikozaminy i fosfoenolopirogronianu. Fosfomicyna strukturalnie jest zaliczana do analogów fosfoenolopirogronianu, z obecnym w strukturze leku pierścieniem epoksydowym, który jest kluczowy dla mechanizmu farmakodynamicznego działania antybiotyku. Fosfomicyna posiada także w swojej strukturze grupą fosfonową. Fosfomicyna tworzy wiązanie kowalencyjne z MurA, powodując jej inhibicję w następstwie czego dochodzi do lizy komórek bakterii. Fosfomicyna jest antybiotykiem bakteriobójczym, warto przypomnieć, że zarówno bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne wymagają do syntezy peptydoglikanu powstania kwasu N-acetylmuraminowego, a zatem jest to jeden z najskuteczniejszych mechanizmów działania bakteriobójczego oraz jest istotnym elementem szerokiego spektrum działania antybiotyku. Co więcej mechanizm ten w istotny sposób wpływa na praktyczne możliwości łączenia fosfomicyny z innymi lekami przeciwbakteryjnymi w terapii skojarzonej. Jest także elementem, który powoduje brak możliwości powstawania oporności krzyżowej z innymi lekami przeciwbakteryjnymi [3].

Zakres działania.

Zgodnie z danymi z literatury w tym, z dokumentem opublikowanym na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków fosfomicyna może wykazywać aktywność wobec Gram-dodatnich bakterii jak: *S.aureus*, w tym MRSA, *S.epidermidis*, w tym MRSE, *Streptococcus pneumoniae* w tym penicylinoopornych szczepów-PRSP, *Enterococcus spp.* w tym szczepów wanko-

mycynoopornych -VRE, *Peptostreptococcus*, Gram-ujemnych jak: *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia rettgeri*, *Neisseria meningitidis*. Dodatkowo wg Williams P. i Cao Y. et al. obejmuje też swoim działaniem *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus agalactiae* oraz *Salmonella spp.*, a wg Falagas M.E. et al. również wobec *Peptostreptococcus spp.* i *Helicobacter pylori*. Jednak wg rekomendacji EUCAST z 2020 r. antybiotyk ten nie działa wobec *Enterococcus spp.* i *Streptococcus z gr. A i B.* a dane na temat aktywności wobec *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus spp.* sa niewystarczające. Większość autorów jest natomiast zgodnych, że fosfomicyna nie działa, z uwagi na naturalna oporność szczepów, wobec: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Morganella morganii*, *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*. Wskazuje się też na potencjalną aktywność fosfomicyny wobec *P.aeruginosa*. Zaznacza się jednak nikłą skuteczność tego antybiotyku przy stosowaniu w monoterapii. Wynika to z produkcji przez tę niefermentującą pałeczkę enzymu FosA, który inaktywuje fosfomicynę oraz z braku systemu transportu białek typu UhpT aktywowanych przez G6P. *Pseudomonas aeruginosa* ma system białek GlpT indukowany przez G3P, przez który omawiany antybiotyk może wniknąć do komórki bakterii. Zgodnie z danymi z literatury fosfomicyna może być skuteczna wobec *P.aeruginosa* jedynie w terapii skojarzonej [3].

Aktywność wobec wieloopornych szczepów bakterii

Większość szczepów wieloopornych z rzędu *Enterobacterales* jak też z rodzaju *Staphylococcus*, *Enterococcus* wykazuje wrażliwość na fosfomicynę w warunkach in vitro.

W chwili obecnej stosowanie fosfomicyny podawanej dożylnie jest rekomendowane głównie w leczeniu zakażeń, które są wywoływane przez bakterie wielokooporne.

Fosfomicyna w postaci dożylniej, dzięki najmniej- szej wśród wszystkich antybiotyków hydrofilowej cząsteczce, posiada optymalne własności farmakokinetyczne w tym ulega efektywnej dystrybucji do wielu tkanek, co czyni ją antybiotykiem o wysokiej skuteczności klinicznej, szczególnie tam gdzie inne antybiotyki mogą ulegać suboptymalnej penetracji. Fosfomicyna osiąga stężenia terapeutyczne w surowicy, nerkach, płucach, kościach, zastawkach serca, pęcherzu moczowym, gruczole krokowym i pęcherzykach

nasiennych. Przenika przez łożysko, a także przez barierę krew-mózg, co daje wysokie stężenie antybiotyku w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) i może być wykorzystywana w leczeniu zakażeń OUN. Wykazuje także bardzo dobrą penetrację do zmian ropnych i nie ulega tam hydrolizie w przeciwieństwie do większości antybiotyków beta-laktamowych. Wykazano także, że fosfomycyna posiada in vitro efekt post-antybiotykowy w stosunku do pałeczek *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* [3].

Profil farmakokinetyczny

Infuzja dożylna w dawce 4 g i 8 g fosfomycyny powoduje osiągnięcie maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynoszącego odpowiednio 200 i 400 $\mu\text{g/ml}$. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 2 godzin, natomiast u pacjentów w stanie krytycznym może ulegać wydłużeniu do 3,6–3,8 h, jednak dotyczy to podania pojedynczej dawki wysokości 8 g. Objętość dystrybucji leku wynosi 0,30 l/kg masy ciała. Fosfomycyna dobrze penetruje do tkanek, charakteryzuje ją liniowy profil farmakokinetyczny, co ułatwia kalkulację dawek terapeutycznych u poszczególnych pacjentów. Lek osiąga wysokie stężenia w gałce ocznej, kościach, wydzielinach z ran, mięśniach, skórze właściwej, tkance podskórnej, płucach, żółci oraz gruczole krokowym. U pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenie płynu mózgowo-rdzeniowego osiąga 30-50% stężenia w surowicy. Fosfomycyna przenika przez barierę łożyskową. Nieznaczne ilości występowały w mleku ludzkim (5-8% stężenia w surowicy). Antybiotyk w uzasadnionych klinicznie przypadkach może być stosowany u ciężarnych, co wynika między innymi z mechanizmu farmakodynamicznego działania antybiotyku. Wiązanie z białkami jest bardzo niskie. Fosfomycyna nie ulega metabolizmowi w wątrobie i nie ulega krążeniu jelitowo-wątrobowemu, co wiąże się z brakiem akumulacji leku u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby. Eliminacja leku odbywa się drogą nerkową, 80–90% dawki fosfomycyny jest eliminowane przez nerki w ciągu 10 godzin po jednorazowym podaniu dożylnym. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min) około 50-60% dawki całkowitej jest wydalane w ciągu pierwszych 3-4 godzin. Jak już wspomniano fosfomycyna dobrze penetruje do skóry i tkanek miękkich, kości, płynu otrzewnowego, żółci, stężenie w tkance

płucnej wynosi około 50-60% stężenia w surowicy, natomiast w wydzielinie oskrzelowej 13%-20% stężenia w surowicy. W tkance podskórnej i mięśniach stężenie fosfomycyny wynosi około 70% stężenia jakie osiąga lek w surowicy. Ze względu na małą cząsteczkę lek jest usuwany z krążenia w trakcie hemodializy. Należy pamiętać, że w przypadku dożylnego stosowania leku, czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 15 minut w przypadku dawki 2 g, co najmniej 30 minut w przypadku dawki 4 g i co najmniej 60 minut w przypadku dawki 8 g. Efekt bakteriobójczy leku jest zależny od czasu w którym stężenie fosfomycyny jest większe od MIC dla danego patogenu ($T > MIC$) [3].

Dawkowanie w praktyce klinicznej drogą dożylną

- Zapalenie szpiku kostnego 12-24 g a w 2-3 dawkach podzielonych
- Powikłane zakażenie układu moczowego 12-16 g w 2-3 dawkach podzielonych
- Szpitalne zapalenie płuc 24 g w 3 dawkach podzielonych
- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych 24 g a w 3-4 dawkach podzielonych.

Aktualnie dożylna postać fosfomycyny posiada rejestrację do leczenia zapalenia szpiku kostnego, powikłanych zakażeń układu moczowego, szpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych, bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, a także bakteriemii wtórnej do wyżej wymienionych zakażeń. Szczególnie istotne jest dawkowanie w przypadku zapalenia płuc oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z uwagi na znaczną stratę dystrybucyjną. W obydwu przypadkach zakażeń dawka dobową u pacjentów z prawidłową funkcją nerek nie powinna być niższa niż 24 g. Fosfomycyna jest rekomendowana także w leczeniu gronkowcowego infekcyjnego zapalenia wsierdza przez European Society of Cardiology, natomiast jej skuteczność w IZW wywołanym przez paciorkowce zieleniące może być nieefektywna [3].

Antybiotykoterapia skojarzona z użyciem fosfomycyny

W przypadku terapii skojarzonej możemy w stosunku do określonych patogenów uzyskać działanie synergiczne lub addycyjne. Fosfomycyna może także być używana w sytuacji gdy profil potencjalnych działań niepożądanych nie jest akceptowalny z powodu stanu klinicznego pacjenta, chorób współistniejących czy innych jednocześnie stosowanych leków z uwagi

na możliwość sumowania toksyczności narządowej. Z uwagi na parametry farmakokinetyczne oraz profil dystrybucji można fosfomicynę stosować w sytuacjach, gdy z uwagi na penetrację innych leków przeciwbakteryjnych do miejsca, gdzie toczy się infekcja nie możemy uzyskać skutecznych stężeń terapeutycznych. O wyborze fosfomicyny należy myśleć w sytuacji, gdy brak jest odpowiedzi klinicznej na inne stosowane wcześniej leki przeciwbakteryjne. Należy unikać monoterapii z użyciem fosfomicyny z wyjątkiem infekcji dróg moczowych wywołanych np. przez *E. faecium*, *HLAR*, *VRE*, gdy mamy bardzo ograniczone inne opcje terapeutyczne.

W chwili obecnej w praktyce mogą być zalecane skojarzenia fosfomicyny z innymi lekami przeciwbakteryjnymi w sytuacji, gdy zależy nam na osiągnięciu efektu addycyjnego lub synergicznego. Należy pamiętać, że profil farmakokinetyczny łączonych z fosfomicyną leków musi zapewniać wysoką skuteczność terapeutyczną w kompartmentcie, w którym toczy się infekcja [3]. W tabeli I zebrano aktualnie dostępne możliwości stosowania fosfomicyny w terapii skojarzonej.

Potencjalne działania niepożądane jakie mogą wystąpić podczas terapii fosfomicyną

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia są zaburzenia żołądkowo-

-jelitowe i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Inne ważne działania niepożądane obejmują hipokaliemię i (lub) hipernatremię. Z innych rzadziej występujących działań niepożądanych, należy pamiętać także o potencjalnych działaniach niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego, zaburzeniach smaku możliwości wystąpienia bólu głowy oraz tachykardii, a także rzadko występujących zaburzeniach widzenia.

Klinicznie istotne interakcje z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami

Ryzyko interakcji fosfomicyny z innymi lekami jest niewielkie. Należy jednak pamiętać, że w przypadku jednoczasowego stosowania diuretyków pętlowych, w szczególności furosemidu należy zachować odstęp pomiędzy podaniem fosfomicyny i diuretyków z uwagi na ryzyko przyspieszenia eliminacji fosfomicyny [3].

Ceftazydym z awibaktamem (CAZ/AVI)

Ceftazydym z awibaktamem jest jednym z dostępnych w Polsce antybiotyków z wskazaniami do leczenia zakażeń i aktywnością wobec szczepów wielolekoopornych [4,5].

W tabeli II zebrano informacje dotyczące aktywności przeciwbakteryjnej oraz wskazań rejestracyjnych

Tabela I. Możliwości kojarzenia fosfomicyny z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

Table I. Possibilities of combining fosfomicin with other antibacterial drugs

Patogen	Efekt synergiczny przy skojarzeniu z fosfomicyną	Efekt addycyjny przy skojarzeniu z fosfomicyną
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	Wankomycyna, tygecyklina, ceftarolina, linezolid, daptomycyna	aminoglikozydy
Wankomycyno odporne enterokoki (VRE)	Ampicylina (w przypadku <i>E. faecalis</i>), daptomycyna, teikoplanina, linezolid, tygecyklina	Nitrofurantoina, nitroksolina
<i>E. coli</i> i <i>K. pneumoniae</i> wytwarzające szerokospektralne beta-laktamazy (ESBL)	Karbapenemy, tygecyklina, kolistyna, aztreonam (dotyczy <i>E. coli</i>), aminoglikozydy, ceftazydym/awibaktam, ceftolozan/tazobaktam, ceftazydym/awibaktam, meropenem/vaborbaktam, imipienem/cylastatyna/relebaktam	
<i>K. pneumoniae</i> MDR	Karbapenemy, aztreonam, tygecyklina	
<i>K. pneumoniae</i> odporne na antybiotyki z grupy karbapenemów	Karbapenemy, kolistyna, tygecyklina, ceftazydym/awibaktam, ceftolozan/tazobaktam, meropenem/vaborbaktam, imipienem/cylastatyna/relebaktam	aminoglikozydy
<i>Enterobacterales</i> wytwarzające metalo-beta-laktamazy w tym NDM-1	Kolistyna, tygecyklina, meropenem/vaborbaktam	
<i>P. aeruginosa</i> szczepy wielolekooporne	Karbapenemy, kolistyna, aztreonam ceftazydym/awibaktam, ceftolozan/tazobaktam	aminoglikozydy
<i>Acinetobacter</i> produkujący karbapenemazę OXA-23	Kolistyna, tygecyklina, sulbaktam (w Polsce ampicylina z sulbaktamem)	

Tabela II. Charakterystyka nowych antybiotyków aktywnych wobec pałeczek Gram-ujemnych

Table II. Characteristics of new antibiotics active against gram-negative bacteria

Preparat	Data rejestracji		Wskazania zgodnie z EMA	Aktywność wobec:						
	FDA	EMA		pałeczek Gram ujemnych produkujących beta-laktamazy klasy:				<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	
				A		B	C			D
				SHV, TEM, CTX-M,	KPC	NDM, VIM, IMP	AmpC			OXA-48
ceftolozan + tazobaktam	2014	2015	cUTI, cIAI	+	-	-	+/-	-	+	-
ceftazydym + awibaktam	2015	2016	cUTI, cIAI, HAP,VAP, zakażenia MDR	+	+	-	+	+	+	v#
meropenem + waborbaktam	2017	2018	cUTI, cIAI, HAP,VAP, zakażenia MDR	+	+	-	+	-	v#	v#
imipenem + relebaktam	2019	2019	cUTI, cIAI	+	+	-	+	+/-	v#	v#

v# - brak wpływu inhibitora na wzrost aktywności wobec szczepu bakterii, FDA - Food and Drug Administration, EMA- European Medicines Agency, cUTI- powikłane zakażenia układu moczowego, cIAI - powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne, HAP - szpitalne zapalenie płuc, VAP - respiratorowe zapalenie płuc, MDR - wielooporny szczep

dla antybiotyków stosowanych w zakażeniach pałeczkami Gram-ujemnymi wielolekoopornymi.

Ceftazydym z awibaktamem jest lekiem skojarzonym zawierającym w swoim składzie cefalosporynę III generacji z nowym nie beta-laktamowym inhibitorem beta-laktamaz. Budowa chemiczna ceftazydymu który jest konglomeratem pierścienia beta-laktamowego z pierścieniem dihydrotiazyny. Istotne właściwości farmakokinetyczno -farmakodynamiczne oraz spektrum działania przeciwbakteryjnego są związane z łańcuchami bocznymi zlokalizowanymi w pozycjach C3 i C7. W pozycji C3 znajduje się grupa metylopirydynowa, która nadaje ceftazydymowi aktywność wobec *P.aeruginosa*, w pozycji 7 podstawiona jest grupa karboksypropylowa, która wzmacnia aktywność wobec *P.aeruginosa* i odpowiada za większą stabilność wobec niektórych beta-laktamaz produkowanych przez pałeczki Gram-ujemne. Niestety obecność tego łańcucha bocznego znacząco osłabia aktywność wobec Gram-dodatnich bakterii, co sprawia, że ceftazydym nie obejmuje swoim zakresem działania bakterii takich jak gronkowce czy paciorkowce. Antybiotyk ten nie działa też wobec beztlenowców, co jest istotne w przypadku zakażeń florą mieszaną. Dwubiegunowy charakter cząsteczki ceftazydymu przyczynia się do dobrej rozpuszczalności w wodzie i ułatwionej penetracji przez ścianę

komórkową bakterii Gram-ujemnych, jednak wysoka hydrofilność może utrudniać penetrację antybiotyku do miejsc w których w wyniku procesu chorobowego może dochodzić do dysfunkcji krążenia (mikro i makroangiopatie, zakrzepica). Zastrzeżenie to nie dotyczy ceftazydymu z awibaktamem, gdyż skojarzenie to charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji, co w znacznym stopniu wpływa korzystnie na penetrację antybiotyku do kompartmentów w których toczy się zakażenie [4-6].

Z uwagi na powinowactwo awibaktamu i zdolność do wiązania się z seryną inhibitor ten wykazuje aktywność wobec beta-laktamaz serynowych, a więc należących do klas:

- A – enzymów ESBL, KPC
- C – chromosomalnych i plazmidowych AmpC
- D – Oxa -48

Nie ma natomiast zdolności do hamowania metalo-beta-laktamaz (NDM, VIM, IMP, PER, VEB), z uwagi na brak seryny w miejscu aktywnym. Awibaktam poszerza spektrum aktywności ceftazydymu o szczepy pałeczek Gram-ujemnych wytwarzające beta-laktamazy serynowe a dodatkowo obniża wartości MIC dla patogennych bakterii w porównaniu do samego ceftazydymu, co jest zjawiskiem niezwykle korzystnym w praktyce antybiotykoterapii w ciężkich zakażeniach bakteryjnych [4-6].

Ceftazydym -awibaktam w terapii skojarzonej

CAZ/AVI jest antybiotykiem, który z uwagi na spektrum aktywności przeciwbakteryjnej oraz profil PK/PD dobrze sprawdza się w praktyce w terapii skojarzonej. Terapia skojarzona w leczeniu zakażeń, kiedy to uzyskujemy efekt addycyjny lub synergiczny ma na celu eskalację efektu przeciwbakteryjnego, a także spowolnienie selekcji heterogennej subpopulacji odpornej, obniżenie wartości MIC stosowanych antybiotyków czy też przywrócenie lekowrażliwości poprzez zahamowanie mechanizmów oporności bakterii. Wykazano że już samo skojarzenie ceftazydymu z awibaktamem powoduje obniżenie MIC w porównaniu do samego ceftazydymu. Bardzo ważne wydaje się skojarzenie z aztreonamem z uwagi na aktywność wobec szczepów pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających karbapenemazę NDM-1. Jak wiadomo, żaden z nowych antybiotyków, w tym ceftazydym z awibaktamem nie działa na szczepy NDM-dodatnie, aczkolwiek jest to interpretacja mikrobiologiczna, gdyż umiejętne kojarzenie antybiotyków i wykorzystanie synergizmu działania daje możliwość leczenia pacjentów w przypadku zakażeń o etiologii bakteryjnej, kiedy to mamy do czynienia z wytwarzaniem karbapenemazy NDM-1. Warto przypomnieć, że aztreonam jako monobaktam jest odporny na działanie enzymów NDM-1 stąd jego rola w terapii skojarzonej. Oprócz tego w przypadku szczepów produkujących oprócz metalo-beta-laktamaz również enzymy ESBL, awibaktam hamując działanie ESBL przywraca aktywność aztreonamu wobec pałeczek ESBL (+). Jest to właśnie przykład synergizmu [6-9].

W tabeli III. zebrano najczęstsze skojarzenia CAZ/AVI, które wykorzystywane są w praktyce klinicznej.

Ceftazydym z awibaktamem wydaje się też mieć znaczenie w leczeniu innych zakażeń, w tym szczepami produkującymi enzymy NDM-1 czy wieloopornymi

Acinetobacter. Wymaga to jednak zindywidualizowanego podejścia [6-8,10].

Ceftazydym z awibaktamem – profil farmakokinetyczny, co z tego wynika w praktyce klinicznej

Aby podany antybiotyk mógł skutecznie wywierać działanie przeciwbakteryjne jego stężenie w miejscu, gdzie toczy się zakażenie musi utrzymywać się przez odpowiedni czas ponad wartością MIC. Z uwagi na fakt, że CAZ/AVI jest antybiotykiem beta-laktamowym z inhibitorem, skuteczność przeciwbakteryjna koreluje z parametrem farmakokinetycznym jakim jest $T > MIC$. Możliwość osiągnięcia tych parametrów ściśle koreluje z profilem farmakokinetycznym antybiotyku. W zakresie parametrów dystrybucyjnych CAZ/AVI charakteryzuje się niskim powinowactwem do białek krwi, co powoduje, że frakcja wolna leku jest w mniejszym stopniu uzależniona od wahań albuminemii, które mogą występować u pacjentów z zakażeniem w ciężkim stanie klinicznym. Wiązanie z białkami ceftazydymu jak i awibaktamu wynosi odpowiednio około 10% oraz 8%. Objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym u zdrowych osób dorosłych ceftazydymu oraz awibaktamu wynoszą odpowiednio około 22 l oraz 18 l po podaniu dawek wielokrotnych 2000 mg + 500 mg ceftazydymu + awibaktamu we wlewie trwającym 2 godziny w odstępach 8-godzinnych. Jak już wspomniano wysoka objętość dystrybucji jest czynnikiem sprzyjającym skuteczności antybiotyku w zakażeniach toczących się w kompartmentach płucnym, brzuszonym, zakażeniach układu moczowego czy też w zakażeniach skóry i tkanek miękkich. Sam sposób podawania antybiotyku w postaci wlewu dożylnego 2 godzinnego optymalizuje skuteczność przeciwbakteryjną. Istotne jest także z uwagi na niskie wiązanie z białkami oraz parametry dystrybucyjne, aby w sytuacji wzrostu objętości wewnątrznaczyniowej

Tabela III. CAZ/AVI w leczeniu skojarzonym
Table III. CAZ/AVI in combination therapy

Lokalizacja zakażenia	Antybiotyki, które mogą być kojarzone z CAZ/AVI
Zakażenie łożyska naczyniowego	Fosfomycyna, gentamicyna, aztreonam
Szpitalne zapalenie płuc	Fosfomycyna, gentamicyna, tygecyklina, linezolid, aztreonam
Odrespiratorowe zapalenie płuc	Fosfomycyna, gentamicyna, tygecyklina, linezolid, aztreonam
Powikłanie zakażenia układu moczowego	Fosfomycyna, gentamicyna, amikacyna
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	Tygecyklina, linezolid, tedizolid, fosfomycyna
Zakażenie wewnątrzbrzuszne	Tygecyklina, linezolid, gentamicyna

z czym równocześnie związana jest objętość dystrybucji dokonać korekty dawkowania, głównie w odniesieniu do dawki a nie przedziału dawkowania. Zarówno ceftazydym jak i awibaktam przenikają do warstwy śluzowej pokrywającej nabłonek dróg oddechowych w takim samym stopniu, osiągając w nim stężenia wynoszące około 30% stężenia w osoczu, co koreluje ze skutecznością antybiotyku z zakażeniami układu oddechowego. Profile stężenia w czasie są podobne w warstwie śluzowej (ELF) i w osoczu. Przenikanie ceftazydymu przez nienaruszoną barierę krew-mózg jest słabe, z kolei w warunkach stanu zapalnego opon mózgowo-rdzeniowych w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągane są stężenia ceftazydymu od 4 do 20 mg/l lub więcej, a zatem potencjalna skuteczność w zakażeniach OUN musi zostać skorelowana z wartościami MIC drobnoustrojów wywołujących zakażenie.

Ceftazydym łatwo przechodzi przez łożysko i przenika do mleka matki.

Ceftazydym nie jest metabolizowany w wątrobie, co minimalizuje ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. Z kolei awibaktam może podlegać metabolizmowi ekstensywnemu, jednak warto zauważyć, że awibaktam w postaci niezmienionej stanowi główny składnik leku w osoczu i w moczu u człowieka po podaniu leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) zarówno ceftazydymu jak i awibaktamu po podaniu dożylnym wynosi około 2 godziny, dlatego też tak ważne jest, aby antybiotyk stosować w 2 godzinnych wlewach dożylnych. Ceftazydym jest wydalany w postaci niezmienionej z moczem, na drodze przesączania kłębuszkowego; w przybliżeniu 80-90% dawki leku wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin. Awibaktam jest wydalany w postaci niezmienionej w moczu, ale jego klirens nerkowy wynosi w przybliżeniu 158 ml/min, co wskazuje bezpośrednio na udział czynnego wydzielania kanalikowego, dodatkowo, poza filtracją kłębuszkową. Około 97% podanej dawki awibaktamu wydalane jest z moczem, przy czym 95% dawki wydalane jest w ciągu 12 godzin od podania. Mniej niż 1% ceftazydymu wydalane jest z żółcią, a mniej niż 0,25% awibaktamu wydalane jest z kałem.

Charakterystyka farmakokinetyczna zarówno ceftazydymu jak i awibaktamu w przypadku pojedynczego podania dożylnego jest w przybliżeniu liniowa w zakresie dawek od 50 mg do 2000 mg, co powoduje wprost proporcjonalny efekt przeciwbakteryjny w stosunku do zastosowanej dawki leku. Farmakokinetyka ceftazydymu u pacjentów z ciężkimi i zaburzeniami

czynności wątroby nie została określona, podobnie jak farmakokinetyka awibaktamu. Jednak doświadczenia kliniczne nie wskazują na konieczność korekty dawkowania w tej grupie chorych. W zakresie interakcji z innymi lekami, nie zaleca się jednoczesowego podawania CAZ/AVI z probenecydem, ostrożność należy zachować także w przypadku skojarzenia CAZ/AVI z furosemidem oraz aminoglikozydami z uwagi na możliwy addytywny wpływ nefrotoksyczny. Co więcej jednoczesowe podanie antybiotyku z furosemidem z uwagi na profil PK diuretyku może przyspieszać eliminację CAZ/AVI niekorzystnie wpływając na skuteczność leku. Podobnie w zapaleniu płuc nie należy łączyć CAZ/AVI z lekami z grupy mukokinetyków np. ambroksol z uwagi na fakt, że mukokinetyki zwiększając objętość wydzieliny oskrzelowej mogą powodować spadek stężenia antybiotyku w ELF, co może ograniczać skuteczność przeciwbakteryjną [7,8,10,11].

Ceftazydym z awibaktemem u pacjenta z infekcją na OIT

Antybiotyki należą do jednych z najczęściej stosowanych leków w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT). Po to aby uzyskać skuteczny efekt przeciw drobnoustrojowy, a równocześnie nie indukować powikłań polekowych wybór antybiotyku musi być świadomy i podyktowany klinicznym stanem pacjenta jak i własnościami farmakokinetyczno-farmakodynamicznymi stosowanych antybiotyków. Pomimo zastosowania odpowiedniego leku czasem terapia nie wywołuje pożądanego skutku. Niepowodzenie może wynikać z zastosowania zbyt małej dawki leku lub także nierzadko dotyczy niewydolności penetracyjnej przez co rozumiemy brak możliwości uzyskania odpowiedniego stężenia antybiotyku w miejscu gdzie toczy się infekcja. Ceftazydym z awibaktemem z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny staje się optymalnym wyborem w infekcjach u pacjenta na OIT, jeżeli czynnikiem etiologicznym są patogeny wrażliwe na antybiotyk. Szczególną skuteczność lek wykazuje w leczeniu zapaleń płuc w tym także odrespiratorowych. Zakażenia krwi związane z obecnością cewnika w żyłę centralnej powodowane są najczęściej przez gronkowce koagulazo-ujemne w tym *MRCNS*, gronkowca złocistego *MRSA* a także Gram-ujemne wielolekooporne szpitalne szczepy bakteryjne oraz grzyby. W przypadku gdy czynnikiem odpowiedzialnym za zakażenia są patogeny wrażliwe na ceftazydym z awibaktemem jego zastosowanie w krótkim okresie

po podaniu powoduje poprawę kliniczną oraz skraca czas pobytu pacjenta na OIT. W odcewnikowym zakażeniu krwi u chorego z ciężką sepsą i neutropenią, skolonizowanego szczepami Gram-ujemnymi MDR i także w tym przypadkach należy rozważyć opcję terapeutyczną jaką jest ceftazydym z awibaktamem. Także w powikłanych sepsą zakażeniach wewnątrz-brzusznych gdzie czynnikami etiologicznymi mogą pałeczki Gram ujemne takie jak: *Escherichia coli* czy *Klebsiella pneumoniae* wytwarzające karbapenemy (KPC, OXA-48) w praktyce obserwuje się skuteczność połączenia ceftazydymu z awibaktamem. Ostatnio pojawiają się prace wskazujące na potencjalną skuteczność połączenia ceftazydymu z awibaktamem oraz aztreonamem w przypadku gdy mamy do czynienia z wytwarzaniem metalo beta-laktamaz przez *E.coli* lub *K.pneumoniae*, jak i również w przypadku zakażeń o etiologii *P.aeruginosa*. Zasady antybiotykoterapii ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego podkreślają konieczność pobrania materiału biologicznego do badań bakteriologicznych przed włączeniem antybiotyku i szybkiego podania antybiotyku (w OIT \leq 1 h od rozpoznania) o odpowiednio szerokim spektrum aktywności przeciwbakteryjne i optymalnej penetracji do miejsca zakażenia. Antybiotykoterapia skojarzona, która powinna trwać nie dłużej niż 3-5 dni z następową deeskalacją, zgodnie z wrażliwością wyhodowanych drobnoustrojów należy stosować tylko w przypadku zakażeń patogenami wielolekoopornymi. Opóźnienie antybiotykoterapii, przedłużający się spadek ciśnienia tętniczego krwi w przebiegu ciężkiego zakażenia, niewłaściwa antybiotykoterapia empiryczna są czynnikami, które zwiększają śmiertelność u pacjentów w OIT. Początkowo antybiotykoterapia ciężkich zakażeń bakteryjnych ma zwykle charakter empiryczny. Zastosowanie odpowiedniego antybiotyku w takiej terapii powinno być w przypadku zakażeń wewnątrzszpitalnych oparte na znajomości sytuacji epidemiologicznej i bakteriologicznej w szpitalu i oddziale. Niezwykle istotne jest również szybkie oznaczenie wrażliwości szczepu wywołującego zakażenie wraz z oznaczaniem wartości MIC. Obecnie bardzo dużym wyzwaniem w OIT są pacjenci z ciężkimi zapaleniami płuc w przebiegu COVID-19. W przypadku zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 wymagana jest szczególnie strategia postępowania wynikająca zarówno ze zmian farmakokinetyki leków w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 oraz zmian w płucach, które mogą utrudniać penetrację antybiotyków stosowanych

w zapaleniu płuc. CAZ/AVI jest antybiotykiem, który z uwagi na profil farmakokinetyczny może być z powodzeniem w przypadku istnienia wskazań stosowany u pacjentów z COVID-19 [7-11].

Meropenem/waborbaktam

Waborbaktam jest niebetalaktamowym inhibitorem beta-laktamaz, którego aktywność w tym zakresie oparta jest na strukturze cyklicznego kwasu borowego.

Waborbaktam wykazuje działanie hamujące przeciwko beta-laktamazom klasy A i C, ale nie beta-laktamazom klasy D (np. OXA-48 i OXA-23) ani b-laktamazom klasy B39. Połączenie meropenemu z waborbaktamem wykazuje silne działanie *in vitro* w stosunku do karbapenemaz KPC, niezależnie od podtypu (KPC-2 lub KPC-3), w tym działa na niektóre izolaty odporne na ceftazydym / awibactam. Waborbaktam wykazuje zdolność do obniżenia wartości MIC meropenemu u około 80% izolatów wytwarzających warianty KPC. Co więcej lek jest mniej dotknięty mutacjami KPC-2, które powodują oporność na ceftazydym / awibactam. Obecność beta-laktamaz, które nie hydrolizują meropenemu (np. ESBL i AmpC) nie zmienia wartości MIC meropenemu, gdy obecny jest waborbaktam.

Przy wejściu do komórki waborbaktam przenika przez błonę zewnętrzną za pomocą układu porynowego OmpK35 i OmpK36, stąd też oporność na meropenem / waborbaktam wśród Enterobacterales wytwarzających KPC przypisuje się utracie ekspresji poryn, jak również nadprodukcji KPC. Zatwierdzony zoptymalizowany schemat dawkowania meropenemu z waborbaktamem wymaga stosowania przedłużonego wlewu, co potencjalizuje jego aktywność przeciwbakteryjną. Bardzo istotną cechą antybiotyku jest jego wysoka objętość dystrybucji, która umożliwia penetrację antybiotyku do licznych kompartmentów tak gdzie inne antybiotyki z uwagi na stratę dystrybucyjną mogą być nieskuteczne. Co więcej o ile w dokumentach rejestracyjnych leku nie zaleca się jego stosowania w przypadku występowania zakażeń szczepami wytwarzającymi NDM-1, o tyle z naszego doświadczenia klinicznego oraz wyników badań mikrobiologicznych wynika możliwość stosowania w tych przypadkach, szczególnie w skojarzeniu z fosfomicyną. Antybiotyki te były stosowane wielokrotnie u pacjentów z nadkażeniami bakteryjnymi o etiologii Enterobacterales NDM-1 w przebiegu

COVID-owego zapalenia płuc, z dobrym skutkiem klinicznym, a są to zakażenia o bardzo zawężonej dostępności opcji terapeutycznych nie tylko w rozumieniu interpretacji mikrobiologicznej, ale przede wszystkim farmakokinetycznej i klinicznej. Zalecane dawkowanie wynosi 2 g/2 g meropenemu z waborbaktamem co 6-8 godzin, w zależności od specyfiki leczonego pacjenta w tym wartości BMI oraz objętości dystrybucji. Zaleca się w każdym przypadku stosowanie 3 godzinnych wlewów przedłużonych. Antybiotyki wskazany jest w terapii infekcji układu moczowego, w zakażeniach wewnątrzbrzusznych oraz zakażeniach dolnych dróg oddechowych w tym odrespiratorowym zapaleniu płuc [12-17].

Imipenem/ cylastatyna/ relebaktam (IMI/REL)

Awibaktam i relebaktam zawierają ten sam bicykliczny rdzeń, natomiast różnią się łańcuchami bocznymi. Relebaktam hamuje enzymy klasy A, w tym KPC, chociaż w znacznie mniejszym stopniu niż awibaktam i enzymy klasy C np. AmpC z *Pseudomonas*. Połączenie imipenemu z cylastatyną i relebaktamem poprawia profil farmakokinetyczny leku, co przekłada się na jego skuteczność kliniczną, w tym skuteczność leczenia infekcji o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* w odniesieniu do szczepów wrażliwych na lek.

IMI/REL jest wskazany w leczeniu szpitalnego

zapalenia płuc w tym z wentylacją mechaniczną, w leczeniu bakteriemii, gdy stwierdzono lub podejrzewa się, że występuje ona w związku ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną, u dorosłych pacjentów oraz w przypadku zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u dorosłych pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia. Zalecane dawkowanie imipenemu z cylastatyną i relebaktamem to 500/500/250 mg stosowane co 6 godzin, we wlewie trwającym 30 minut u pacjentów dorosłych [18].

Strategia wyboru antybiotyku w przypadku zakażeń występujących u pacjentów hospitalizowanych w OIT jest decyzją wielokierunkową, która musi uwzględniać liczne czynniki opisane w pracy. Należy zwrócić uwagę na różnice interpretacyjne w zakresie podejścia mikrobiologicznego oraz farmakologicznego i klinicznego, co do wyboru najbardziej optymalnej strategii terapeutycznej.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

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. Red. Borkowska-Zielińska U, Woron J. Antybiotyko-terapia w Intensywnej Terapii, Medical Education, Warszawa 2018
2. Cunha CB, Cunha BA. Essential Antibiotic 2020, Jaypee Brothers Medical Publishers, London 2020
3. Kowalska-Krochmal B, Woron J. Fosfomicyna w postaci dożylniej- co wnosi do leczenia zakażeń, Forum Zakażeń 2020,11(4),781-89
4. Vázquez-Ucha J.C., Arca-Suárez J., Bou G., Beceiro A. New carbapenemase inhibitors: clearing the way for the β -lactams. Int. J. Mol. Sci. 2020;21:9308.
5. Coleman K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non- β -lactam β -lactamase inhibitors. Curr. Opin. Microbiol. 2011;14:550-5.
6. Dietl B., Martínez L.M., Calbo E., Garau J. Update on the role of ceftazidime-avibactam in the management of carbapenemase-producing Enterobacterales. Future Microbiology 2020;15:473-484.
7. Barber K.E., Ortwine J.K., Akins R.L. Ceftazidime/avibactam: who says you can't teach an old drug new tricks? J. Pharm. Pharm. Sci. 2016;19:448-64.
8. Sharma R., Eun Park T., Moy S. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination for the treatment of resistant Gram-negative organisms. Clin. Ther. 2016;38:431-44.
9. Lagace-Wiens P., Walkty A., Karlowsky J.A. Ceftazidime-avi-bactam: an evidence based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. Core Evid. 2014;9:13-25.
10. Zasowski E.J., Rybak J.M., Rybak M.J. The β -lactams strike back: ceftazidime-avibactam. Pharmacotherapy 2015; 35: 755-770.
11. Zavicefta, INN-ceftazydym-avibaktam. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://ec.europa.eu/health/documents/ community-register/2016/20160624135109/anx_135109_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160624135109/anx_135109_pl.pdf) (dostęp: 28.02.2021).

12. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:133–44.
13. Tsivkovski R, Lomovskaya O. Biochemical activity of vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e01935-19.
14. Wilson WR, Kline EG, Jones CE et al. Effects of KPC variant and porin genotype on the in vitro activity of meropenem-vaborbactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e02048-18.
15. Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K et al. Meropenem-vaborbactam resistance selection, resistance prevention, and molecular mechanisms in mutants of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01694-17.
16. Dulyayangkul P, Wan Nur Ismah WAK, Douglas EJA et al. Mutation of *kvrA* causes OmpK35 and OmpK36 porin downregulation and reduced meropenem-vaborbactam susceptibility in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e02208-19.
17. Bhavnani SM, Trang M, Griffith DC et al. Meropenem–vaborbactam Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK-PD) target attainment analyses as support for dose selection in patients with normal renal function and varying degrees of renal impairment. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:S530–S1.
18. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/ relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2020;70:1799–808.