

Antybiotykooporność, skąd się bierze i co robić, aby jej nie było?

The Causes of Antibiotic Resistance and the Ways to Avoid It

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Streszczenie

Antybiotykooporność powstaje na drodze wielu mechanizmów i prowadzi do powstania m.in. patogenów alarmowych, w przypadku których leki ostatniej szansy często pozostają nieskuteczne. Sprawozdanie z realizacji w Polsce kampanii *Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach 2020 r.* jednoznacznie podsumowuje, iż oporność drobnoustrojów na antybiotyki wynika z ich nadmiernego stosowania w hodowli zwierząt, ale też niewłaściwego ich wykorzystania w medycynie. Dodatkowym czynnikiem, na który zwraca się uwagę, jest nadużywanie antybiotyków w chorobach wirusowych, w tym COVID-19. W celu ograniczenia lekooporności drobnoustrojów antybiotyki powinny być stosowane zgodnie z wytycznymi opartymi na dowodach naukowych. Należy uwzględniać właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamiczne poszczególnych antybiotyków, a także, jeśli jest taka możliwość, monitorować ich stężenia we krwi. Ogromne znaczenie ma także prawidłowe ich stosowanie przez pacjenta, czyli przestrzeganie zaleconego schematu dawkowania oraz sposobu przyjmowania antybiotyku (np. podanie na czczo/z posiłkiem). (*Farm Współ 2022; 15: 3-8*) doi: 10.53139/FW.20221508

Słowa kluczowe: leki przeciwbakteryjne, antybiotykooporność, mechanizmy oporności

Abstract

There are numerous mechanisms causing antibiotic resistance, which leads to the development of alert pathogens, against which drugs of last resort are often ineffective. According to the report on the implementation of the European Antibiotic Awareness Day 2020 campaign in Poland, microorganisms are resistant to antibiotics because these drugs are overused in animal husbandry and misused in medicine. Another aspect of concern is the overuse of antibiotics in viral diseases, including COVID-19. In order to reduce antimicrobial resistance, antibiotics should be used according to guidelines based on scientific evidence. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of individual antibiotics should be taken into account and, if possible, their blood levels should be monitored. It is also a matter of primary importance that the patient should adhere to the recommended antibiotic dosage regimen and administration manner (e.g. while fasting or with a meal). (*Farm Współ 2022; 15: 3-8*) doi: 10.53139/FW.20221508

Keywords: antibacterial drugs, antibiotic resistance, resistance mechanisms

Antybiotykooporność (ang. *antimicrobial resistance*, AMR) jest poważnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego i niestety będzie się przyczyniała do coraz większej śmiertelności pacjentów z powodu zakażeń [1]. Szczególnie trudne do wyleczenia będą infekcje wywołane przez tzw. **patogeny alarmowe**. Wśród tych drobnoustrojów zwraca się uwagę na trzy typy: odporne na wszystkie dostępne leki przeciwbakteryjne (*pandrug-resistance*, PDR), wielolekooporne (ang. *multidrug-resistance*, MDR), oraz o rozszerzonej opor-

ności (*extensively drug resistance*, XDR), do których zaliczyć można np. Gram ujemne pałeczki jelitowe wytwarzające karbapenemy. W aspekcie antybiotykooporności zwraca się uwagę także na rolę samych bakterii komensalnych, które mogą stać się wektorami mechanizmów oporności. Poznanie mechanizmów oporności, szczególnie nabytej, jest kluczowe w skutecznej walce z coraz bardziej opornymi patogenami.

Antybiotykooporność jest bardzo zróżnicowana pomiędzy krajami europejskimi. W 28 państwach

Unii Europejskiej oraz dwóch z Europejskiego Obszaru Gospodarczego (ang. *European Economic Area*, EEA), tj. Islandii i Norwegii, oporność na antybiotyki monitoruje Europejska Sieć Monitorowania Oporności na Antybiotyki EARS-Net (ang. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*). Prace EARS-Net koordynuje Europejskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC), agencja utworzona w 2005 roku, z siedzibą w Sztokholmie. Zebrane i podsumowane graficznie jak i liczbowo dane, dotyczące antybiotykooporności w różnych krajach, są publikowane co roku w bazie <http://atlas.ecdc.europa.eu/public> [2,3]. W celu zwiększenia świadomości na temat lekooporności drobnoustrojów w roku 2008 został ustanowiony przez Komisję Europejską Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach (ang. *European Antibiotic Awareness Day*, EAAD), przypadający na 18 listopada. Sprawozdania z prowadzonych kampanii, z każdego roku, są dostępne na stronie www.antybiotyki.edu.pl. W raporcie z 2020 roku jako kolejny czynnik zwiększający lekooporność drobnoustrojów podane jest **nadużywanie antybiotyków w COVID-19** [4]. Od 2015 roku także Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) ustanowiła Światowy Tydzień Wiedzy o Antybiotykach (ang. *World Antibiotic Awareness Week*, WAW), który ostatnio odbył się w dniach 18-24.11.2021 roku [5]. W ramach obu kampanii informacyjnych, które kierowane są do ogółu społeczeństwa, zwracana jest uwaga na kwestie nadmiernego stosowania antybiotyków w hodowli zwierząt, ale też niewłaściwego ich wykorzystania w medycynie. Ponadto problem antybiotykooporności potęguje częste podawanie antybiotyków w chorobach wirusowych, a także nieprawidłowe ich stosowanie przez samych pacjentów [4].

Prowadzenie skutecznej antybiotykoterapii musi uwzględniać znajomość oporności naturalnej, jak i mechanizmów oporności nabytej na substancje przeciwbakteryjne, czyli oporności, która pojawiła się po początkowej wrażliwości patogenów. Oporność naturalna może wynikać z braku miejsca wiązania leku w komórce bakterii, ale też skutecznych mechanizmów usuwania leku [6]. Podstawowe **mechanizmy oporności nabytej** drobnoustrojów na leki przeciwbakteryjne obejmują:

- modyfikację miejsca działania leku,
- czynne usuwanie cząsteczek leku,
- zmiany w przepuszczalności osłon komórkowych,
- enzymatyczną inaktywację leku (np. hydroliza, acetylacja) [6-10].

Modyfikacja miejsca działania substancji przeciwbakteryjnej dotyczy m.in. β -laktamów, glikopeptydów, pochodnych kwasu fosfonowego, polimyksyn, lipopeptydów, chinolonów, ansamycyn, makrolidów, aminoglikozydów, oksazolidynonów, glicylcyklin, ketolidów [7]. β -laktamy, działające na bakteryjne białka wiążące penicylinę określane jako *Penicillin Binding Proteins* (PBP), mogą wykazywać mniejszą aktywność z powodu ich modyfikacji. Białka te, o aktywności transglikozylaz i transpeptydaz, występują w ścianie komórkowej wielu bakterii (np. *Clostridium* spp., *Mycobacterium* spp.) i odgrywają kluczową rolę w procesie jej syntezy. W przypadku gronkowców opornych na metycylinę (ang. *meticillin-resistant S. aureus*, MRSA), a więc w praktyce na wszystkie antybiotyki β -laktamowe, stwierdza się występowanie białka PBP 2a, które wykazuje już tylko znikome powinowactwo do antybiotyków β -laktamowych. To powoduje, iż bakterie, mimo obecności antybiotyku, są jednak w stanie zsyntetyzować peptydoglikan, który jest podstawowym składnikiem ściany komórkowej. Kluczowe w diagnostyce MRSA jest zatem potwierdzenie obecności genów kodujących ten enzym, tj. *mecA* czy *mecC*. Znajomość tych faktów potwierdza jednoznacznie, jak ważna w praktyce klinicznej jest i będzie rola mikrobiologii genetycznej, zwłaszcza przy ograniczonych możliwościach leczenia zakażeń o etiologii MRSA. Warto też wspomnieć, iż istnieją także szczepy odporne na glikopeptydy (ang. *glycopeptide-resistant S. aureus*, GRSA), które są wykorzystywane w terapii MRSA. Oporność ta może wynikać np. z obecności genu *vanA* [7,9-11]. Na skutek mutacji genów kodujących podjednostki enzymów, kluczowych w przeciwbakteryjnym działaniu np. chinolonów, tj. topoizomerazy II (gyrazy) u bakterii Gram-ujemnych i topoizomerazy IV u bakterii Gram-dodatnich, uczestniczących w syntezie i naprawie bakteryjnego DNA, także obserwuje się oporność na tę istotną grupę leków. Efektem mutacji genów kodujących oba enzymy (odpowiednio *gyrA* i *gyrB*, *parA* i *parB*) jest redukcja powinowactwa chinolonów do miejsca docelowego [7,12]. Zmiany, które rzutują na zmniejszenie powinowactwa kolejnej grupy bardzo ważnych klinicznie antybiotyków, tj. makrolidów, do miejsca ich działania, wpływają na oporność patogenów. Mutacje te dotyczą m.in. domen 23S rRNA, które są istotne ze względu na mechanizm działania tej grupy leków. Makrolidy wiążą się z domeną V, a ketolidy (np. telitromycyna) także z domeną II i w konsekwencji hamują syntezę białek

bakteryjnych. Oporność na makrolidy może wynikać także z enzymatycznych modyfikacji miejsca działania. I tak metylotransferazy, kodowane przez geny *erm* u bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich, prowadzą do metylacji rybosomalnego 23S rRNA. Oporność natomiast na linezolid może być wynikiem działania metylotransferazy kodowanej przez gen *cfr* [7].

Czynne usuwanie cząsteczek leku przeciwbakteryjnego jest mechanizmem oporności, który przyczynia się do niepowodzeń terapii chorób infekcyjnych i dotyczy β -laktamów, pochodnych kwasu fosfonowego, polimyksyn, chinolonów, ansamycyn, makrolidów, aminoglikozydów, glicylcyklin [7]. *Efflux pump*, czyli systemy, które aktywnie wypompowują z komórki różne substancje, zarówno endogenne, jak i ksenobiotyki, w tym leki przeciwbakteryjne, mogą być nadmiernie syntetyzowane przez obecność konkretnych genów. Dotychczas poznane pompy można podzielić na 5 rodzin:

- MFS (ang. *major facilitator superfamily*),
- SMR (ang. *small multidrug resistance*),
- RND (ang. *resistance-nodulation-cell-division*),
- ABC (ang. *ATP-binding cassette family*)
- MATE (ang. *multidrug and toxic compound extrusion*) [9].

Istnieją pompy specyficzne substratowo, ale także pompy aktywne wobec wielu grup leków przeciwbakteryjnych. I tak, np. pompa, określana jako MexAB-OprM, zidentyfikowana u *Pseudomonas aeruginosa*, odpowiada za usuwanie β -laktamów, ale też chinolonów [7]. Pompy kodowane np. przez geny *mef* (*mefA* i *mefE*), potwierdzone np. u *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, determinują oporność na makrolidy. Do oporności bakterii Gram-dodatnich na tą grupę leków przyczyniają się także pompy MsrA i MsrC, należące do rodziny transporterów ABC [9].

W aspekcie aktywnego transportu leku do komórki, który przyczynia się do oporności patogenów, warto wspomnieć o roli białkowych kanałów błonowych, czyli porów, które zlokalizowane są w błonie zewnętrznej, występującej u bakterii Gram-ujemnych. Spadek w ekspresji genów, które kodują takie kanały, może przyczyniać się do zmienionego transportu przez podwójną warstwę lipidową błony zewnętrznej bakterii. Przykładem jest kanał białkowy CarO (ang. *carbapenem associated outer membrane protein*) u *Acinetobacter baumannii* [12]. Zaburzenia zatem transportu antybiotyku, na skutek zmiany przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnej,

w wyniku utraty kanałów błonowych czy nadmiernej ekspresji mechanizmu *efflux*, będą prowadzić do nasilenia nieskuteczności leku. **Zmiany w przepuszczalności osłon komórkowych** odgrywają rolę w oporności na β -laktamy, pochodne kwasu fosfonowego, glikopeptydy, polimyksyny, lipopeptydy, chinolony.

Enzymatyczna inaktywacja leku jest mechanizmem oporności, który dotyczy wielu grup leków przeciwbakteryjnych, w tym β -laktamów, pochodnych kwasu fosfonowego, chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i glicylcyklin [7]. Wydzielanie enzymów rozkładających bądź modyfikujących antybiotyki przez bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne, jest skutecznym sposobem inaktywacji tych leków [13]. Samo wytwarzanie tych enzymów nie musi oznaczać oporności bakterii, ale na skutek modyfikacji genetycznych może dochodzić do wzrostu ich ekspresji. Jednym ze sposobów opanowania tej oporności było wprowadzenie inhibitorów β -laktamaz, w tym kwasu klawulanowego, który występuje w połączeniu np. z amoksycyliną [14,15]. Ten mechanizm oporności, oparty na rozłożeniu antybiotyku, najszerszej został opisany dla β -laktamów, bowiem już po wprowadzeniu w 1940 roku benzylopenicyliny szybko zarejestrowano pojawienie się szczepów *Staphylococcus aureus* wytwarzających β -laktamazy, a więc enzymów katalizujących hydrolizę pierścienia β -laktamowego. Jeden z systemów ich klasyfikacji, zaproponowany przez Amblera, uwzględnia podział na 4 klasy: A, B, C, D. β -laktamazy, a więc penicylinazy, cefalosporynazy, β -laktamazy o szerokim spektrum, mogą istotnie różnić się między sobą profilem substratowym. I tak, β -laktamazy typu ES β L, czyli o rozszerzonym spektrum (ang. *extended-spectrum beta-lactamases*) warunkują oporność na penicyliny, cefalosporyny (oprócz cefamycyn) i monobaktamy [16]. Metallo- β -laktamazy (ang. *metallo- β -lactamase*), posiadające w centrum aktywnym jon metalu dwuwartościowego, przyczyniają się do oporności na większość β -laktamów. Nie obejmują w swym spektrum monobaktamów, ale niestety dotyczą cennych antybiotyków, tj. karbapenemów [6,7,16]. Karbapenamazą, a więc enzymem warunkującym oporność na karbapenemy, która ma istotne znaczenie kliniczne, jest NDM-1 (New Delhi metallo- β -laktamaza). Enzymy, które tworzą z kolei pochodne antybiotyków aminoglikozydowych pozbawione aktywności przeciwbakteryjnej to np. acetylotransferazy, fosfotransferazy, nukleotydylotransferazy [13].

Różnorodność opisanych powyżej mechanizmów powoduje łatwe rozprzestrzenianie się szczepów opornych na nawet stosunkowo nowe antybiotyki. Istota tego problemu jest mocno podkreślana przez szereg wiodących w zakresie ochrony zdrowia instytucji, takich jak WHO i ECDC. WHO, chcąc zwrócić uwagę na racjonalne stosowanie antybiotyków, dokonała m.in. podziału substancji przeciwbakteryjnych, ze względu na ich **przydatność kliniczną** i znaczenie w ochronie zdrowia, na trzy grupy:

1. Krytycznie istotne (ang. *critically important*), które niekiedy stanowią jedyną opcję terapeutyczną.
2. Bardzo istotne (ang. *highly important*).
3. Istotne (ang. *important*) [17].

Leki należące do poszczególnych grup przedstawiono w tabeli I. Podział ten uwzględnia, czy dane leki są jedną z nielicznych lub jedyną opcją terapeutyczną, czy są stosowane w zakażeniach, które wywołane są przez patogeny z innych rezerwuarów (np. zwierzęcych), bądź takich bakterii, które mogą pozyskiwać geny oporności z innych rezerwuarów [18]. Uwzględnianie w praktyce klinicznej takiego, jak i innych podziałów antybiotyków może przyczynić się do ochrony cennych leków przeciwbakteryjnych, które niekiedy bywają lekami ostatniej szansy.

Natomiast ważną kwestią, poruszaną w sprawozdaniu z realizacji w Polsce kampanii *Europejski Dzień*

Wiedzy o Antybiotykach 2020r, było także zwrócenie uwagi na fakt **nadmiernego stosowania antybiotyków w profilaktyce i terapii COVID-19**. Według zaleceń diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, z dnia 12 listopada 2021 roku, antybiotykoterapia powinna być uwzględniona jedynie:

- przy stwierdzeniu koinfekcji bakteryjnej w stadium skąpoobjawowym (tj. SpO2 ≥94%, pacjent nie wymaga hospitalizacji),
- przy wtórnych zakażeniach bakteryjnych w stadium pełnoobjawowym (SpO2 <94%, zwykle 1. tydz. choroby i pacjent wymaga hospitalizacji) oraz przy stadium z niewydolnością oddechową (SpO2 <90%, zwykle 2. tydz. choroby, pacjent wymaga hospitalizacji) [19].

Mimo pokładanych nadziei w korzystne działanie azytromycyny w terapii COVID-19, w badaniach z randomizacją (Horby 2021-RECOVERY, Butler 2021-PRINCIPLE i Hinks 2021), nie potwierdzono ostatecznie tej tezy [20]. Ze względu zatem na brak dowodów naukowych nie zaleca się podawania azytromycyny u pacjentów z COVID-19 bez odpowiednich wskazań [19]. Badania kliniczne z użyciem dwóch innych antybiotyków, linkomycyny i klarytromycyny, w terapii COVID-19, niestety cechowały się niską jakością i małą liczebnością analizowanych grup, dlatego nie dowiedziono wiarygodnie ich korzystnego działania [20].

Tabela I. Lista WHO leków przeciwbakteryjnych z uwzględnieniem ich przydatności klinicznej [17]

Table I. The WHO list of antibacterial drugs and their clinical utility [17]

| Leki przeciwbakteryjne | | |
|--|---|---|
| Krytycznie istotne (ang. <i>critically important</i>) | Bardzo istotne (ang. <i>highly important</i>) | Istotne (ang. <i>important</i>) |
| <ul style="list-style-type: none"> • aminoglikozydy • ansamycyny • karbapenemy • cefalosporyny 3, 4, 5 generacji • glikopeptydy • glicylcykliny • lipopeptydy • makrolidy i ketolidy • monobaktamy • oksazolidynony • penicyliny o aktywności przeciw <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • aminopenicyliny • aminopenicyliny z inhibitorami b-laktamaz • pochodne kwasu fosfonowego • polimyksyny • chinolony • leki stosowane w leczeniu gruźlicy i inne leki przeciwprątkowe | <ul style="list-style-type: none"> • fenikole • cefalosporyny 1 i 2 generacji, cefamycyny • linkozamidy • amidynopenicyliny • penicyliny przeciwgronkowcowe • penicyliny o wąskim spektrum • kwasy pseudomonowe • riminofenazyny • steroidowe środki przeciwbakteryjne • streptograminy • sulfonamid, inhibitory reduktazy dihydrofolianowej i ich kombinacje • sulfony • tetracykliny | <ul style="list-style-type: none"> • aminocyklitole • cykliczne polipeptydy • nitroimidazole • pochodne nitrofuranu • pleuromutyliny |

Zapobieganie antybiotykooporności można prowadzić różnymi sposobami. Przede wszystkim powinna być realizowana racjonalna antybiotykoterapia, która opiera się na medycynie opartej na faktach (ang. *evidence based medicine*, EBM). Istotne jest także przestrzeganie zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Oznaczenia Lekowrażliwości (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST). O ogromnym znaczeniu ma także **prawidłowe stosowanie leków przeciwbakteryjnych przez pacjenta**, co oznacza przestrzeganie zalecanego schematu dawkowania, nieskracanie terapii i uwzględnianie interakcji oraz sposobu przyjmowania leku (np. na czczo/z posiłkiem). Jony wapnia, obecne w pokarmie, mogą zmniejszać wchłanianie np. ciprofloksacyny czy doksycykliny, ale w przypadku np. kotrimoksazolu zaleca się podanie w czasie jedzenia lub tuż po posiłku w celu lepszej tolerancji leku. Część antybiotyków dawkuje się tylko raz na dobę (np. azytromycynę), co oznacza podanie o stałej porze w ciągu dnia, ale niektóre z nich powinny być podawane trzy razy na dobę, czyli co 8 godzin, a nie ze śniadaniem, obiadem i kolacją, co w praktyce sprowadza się do podania co ok. 5 godzin. Dawkowanie np. amoksycyliny trzy razy na dobę u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg zapewnia większą skuteczność, aniżeli dwa razy na dobę [21]. Prowadzenie skutecznej antybiotykoterapii powinno opierać się także na analizie interakcji z innymi lekami stosowanymi przez pacjenta. **Interakcje** te mogą wystąpić na etapie wchłaniania (np. po podaniu z inhibitorami IPP, H₂-blokerami, lekami z grupy *antacida*), dystrybucji (na skutek konkurencji o wiązanie z białkami), metabolizmu (w wyniku indukcji/inhibicji enzymatycznej), czy wydalania (w efekcie konkurencji leków o białka transportowe). Interakcje na każdym z etapów ADME mogą bowiem prowadzić do redukcji działania antybiotyków [22].

Ograniczenie antybiotykooporności można uzyskać także poprzez stosowanie leków przeciwbakteryjnych zgodnie z ich właściwościami PK/PD. Uwzględnianie farmakokinetyki antybiotyków umożliwia ustalenie efektywnego schematu dawkowania. I tak np. azytromycyna, którą charakteryzuje bardzo długi biologiczny okres półtrwania (ok. 2-4 dni), może być stosowana zaledwie 3 dni (alternatywnie 5 dni) przy dawkowaniu raz na dobę [23]. Leczenie przeciwbakteryjne oparte na **wykorzystaniu zasad PK/PD** pomaga w zapobieganiu szerzeniu się oporności bakterii. Podstawowe wskaźniki PK/PD, dobrze korelujące ze skutecznością prowadzonej antybiotykoterapii,

obejmują: C_{max}/MIC – stosunek szczytowego stężenia leku (C_{max}) do minimalnego stężenia hamującego MIC; AUC_{24}/MIC – stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godzin (AUC_{24}) do MIC, $T>MIC$ (%) – czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC. W przypadku leków o działaniu zależnym od stężenia wykorzystuje się ich efekt poantybiotykowy (ang. *postantibiotic effect*, PAE), przy którym obserwuje się zahamowanie wzrostu bakterii mimo spadku stężenia antybiotyku we krwi poniżej wartości MIC. Daje to możliwość rzadszego dawkowania leku przeciwbakteryjnego. Coraz częściej w ocenie powyższych wskaźników PK/PD uwzględnia się wolną frakcję leku, oznaczoną symbolem f (np. fC_{max}/MIC). Co istotne w praktyce klinicznej, wartości rzeczywiste MIC dla szczepu badanego powinny być określane indywidualnie dla pacjenta. Warto też uwzględnić fakt, iż wartości zalecanych wskaźników PK/PD zależą od stanu fizjologicznego pacjenta, ale przede wszystkim od chorób współistniejących. Wyższych wartości wskaźników należy oczekiwać np. u chorych krytycznie [24-28]. Dodatkowym wskaźnikiem, który wskazuje na największą oczekiwaną skuteczność terapii jest MBQ, czyli iloraz *breakpoint*/MIC, gdzie *breakpoint* oznacza wartość graniczną stężenia antybiotyku dla szczepu wrażliwego, a MIC określane jest dla szczepu badanego [13]. Indywidualizacja terapii przeciwbakteryjnej jest też możliwa poprzez **monitorowanie stężeń antybiotyków** we krwi (ang. *therapeutic drug monitoring*, TDM), co jest szeroko rozwiniętą praktyką dla takich leków jak gentamycyna, amikacyna, tobramycyna i wankomycyna. Walka z antybiotykoopornością poza wspomnianymi działaniami musi także uwzględniać poszukiwanie nowych leków przeciwdrobnoustrojowych, metod diagnostycznych oraz szczepionek, co oznacza konieczność wsparcia badań naukowych, które realizują powyższe cele.

Konflikt interesów
współpraca z firmą Sandoz.

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Edyta Szalek
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Rokietnicka 3; 60-806 Poznań
☎ (+48 61) 641 83 52
✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629–55.
2. Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków. Oporność na antybiotyki w Polsce i Europie w 2019 roku – dane sieci EARS-Net. Nr 3/2020.
3. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public> (data wejścia 12.04.2022).
4. http://antybiotyki.edu.pl/edwa/pdf/Sprawozdanie_EDWA2020.pdf (data wejścia 12.04.2022).
5. <http://antybiotyki.edu.pl/edwa/info.php> (data wejścia 12.04.2022).
6. Nikonorow E, Baraniak A, Gniadkowski M. Oporność bakterii z rodziny Enterobacteriaceae na antybiotyki β -laktamowe wynikająca z wytwarzania β -laktamaz. *Post Mikrobiol.* 2013;52(3):261-71.
7. Skarżyńska M, Zając M, Wasyl D. Antybiotyki i bakterie: mechanizmy działania i strategie oporności. *Post Mikrobiol. – advancements of microbiology* 2020;59(1):49-62.
8. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482–501.
9. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2). 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
10. Peterson E, Kaur P. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Front Microbiol.*, 2018 9:2928.
11. Podkowik M, Bystroń J, Bania J, Krupa P. Gronkowce złociste odporne na β -laktamy – mechanizmy oporności, występowanie u zwierząt rzeźnych. *Życie Weterynaryjne.* 2013;88(3):230-4.
12. Namysłowska A, Laudy AE, Tyski S. Mechanizmy oporności *Acinetobacter baumannii* na związki przeciwbakteryjne. *Post Mikrobiol.* 2015;54(4):392–406.
13. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. Wydawnictwo a-medica press. 2008, Bielsko-Biała.
14. Amoksiklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
15. Szałek E. Amoksylicyna z klawulanianem w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc i ostrego zapalenie ucha środkowego u dzieci. *Farmakokinetyka i dawkowanie.* *Farm Wsp.* 2021;14:214-9.
16. Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków. Mechanizmy oporności bakterii na antybiotyki β -laktamowe. Numer 1 i 2/2011.
17. World Health Organization.: Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision 2018. 1-45 (2019).
18. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ: ZAGROŻENIE DLA ZDROWIA PUBLICZNEGO – materiał prasowy Europejskiego Dnia Wiedzy o Antybiotykach (18 listopada 018r) http://antybiotyki.edu.pl/edwa/pdf/EDWA_2018_materia%C5%82_prasowy.pdf (data wejścia 18.04.2022).
19. Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 12 listopada 2021 roku. Aneks 1 do rekomendacji z 26 kwietnia 2021 roku. <https://www.mp.pl/covid19/zalecenia/284675,zalecenia-diagnostyki-i-terapii-zakazen-sars-cov-2-polskiego-towarzystwa-epidemiologow-i-lekarzy-chorob-zakaznych-z-dnia-12-listopada-2021-roku> (data wejścia 17.04.2022).
20. Przegląd doniesień naukowych dla antybiotyków w leczeniu COVID-19. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Wersja 1.0 data ukończenia 15.06.2021 r.
21. Ospamox. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 14.04.2022).
22. Szałek E. Interakcje farmakokinetyczne antybiotyków beta-laktamowych. *Farm Wsp.* 2021;14:283-8.
23. AzitroLEK 500, 500 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 17.04.2022).
24. Szałek E. Skuteczna antybiotykoterapia w infekcjach dróg oddechowych w czasie pandemii COVID-19. *Geriatrics.* 2021;15(1):46-51.
25. Smuszkiewicz P, Szałek E, Tomczak H, Trojanowska I, Błaszczak M. Farmakokinetyczno-farmakodynamiczne zasady stosowania antybiotyków u chorych leczonych z powodu sepsy. *Anest Intens Ter.* 2007;39(3):166-74.
26. Szałek E, Tomczak, Smuszkiewicz P, Kamińska A, Grześkowiak E, Skóra M. Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii. *Anest Ratow.* 2009;3(1):88-93.
27. Smuszkiewicz P, Szałek E, Tomczak H, Grześkowiak E. Continuous infusion of antibiotics in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(1):13-24.
28. Tomczak H, Szałek E, Błażejewska W, et al. The need to assay the real MIC when making the decision to eradicate *Staphylococcus aureus* with vancomycin. *Post Hig Med Dośw. (online)* 2013;67:921-5.