



Cykl „Farmakoterapia” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Marka Drożdżika,
Kierownika Katedry Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Ogólne zasady leczenia przeciwdrobnoustrojowego

Surbhi Leekha, MBBS¹

Christine L. Terrell, MD²

Randall S. Edson, MD²

¹ Department of Epidemiology, University of Maryland, Baltimore, USA

² Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

General Principles of Antimicrobial Therapy

Mayo Clin Proc 2011;86(2):156-167

Tłum. dr n. med. Sławomir Kaczorowski

W SKRÓCIE

Leki przeciwdrobnoustrojowe należą do najczęściej stosowanych leków na świecie, przy czym często zleca się je w sposób nieuzasadniony. Ważne, aby przed przepisaniem leku przeciwbakteryjnego precyzyjnie ustalić rozpoznanie zakażenia; znać różnice pomiędzy zasadami leczenia empirycznego a celowanego; w sytuacjach gdy jest to możliwe w oparciu o analizę efektywności kosztów stosować tańsze doustne leki o wąskim spektrum działania, podawane przez jak najkrótszy czas; uwzględnić cechy swoiste dla danego leku przeciwbakteryjnego (jak jego cechy farmakodynamiczne i dystrybucję do różnych narządów i przestrzeni organizmu); uwzględnić swoiste cechy gospodarza, które mają wpływ na aktywność przeciwdrobnoustrojową leków i znać działania niepożądane stosowanych leków. Ważne jest również, aby znać zasady polityki antybiotykowej na danym terenie i wiedzieć, kiedy należy skierować pacjenta na konsultację do specjalisty chorób zakaźnych lub kiedy nie trzeba stosować leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Przestrzeganie tych ogólnych zasad umożliwi stosowanie leków przeciwbakteryjnych w sposób odpowiedzialny, co wiąże się z korzyściami zarówno dla indywidualnego pacjenta, jak i dla społeczeństwa.

Terminy lek przeciwdrobnoustrojowy, antybiotyk lub lek przeciwinfekcyjny (*antimicrobial, antibiotic, anti-infective*) obejmują wiele różnorodnych grup farmakologicznych, do których należą leki przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe i przeciw pasożytnicze. Autorzy artykułu koncentrują się na lekach przeciwbakteryjnych, ponieważ są one najczęściej stosowane, jednak podobne zasady odnoszą się również do innych wymienionych grup leków. Oparte na dowodach praktyczne wytyczne stworzone przez Infectious Diseases Society of America¹ mogą pomóc w prowadzeniu odpowiedniej terapii określonych chorób zakaźnych, jak również zakażeń wywołanych przez określone mikroorganizmy. Wytyczne powinno się stosować z uwzględnieniem cech charakterystycznych gospodarza, analizy skuteczności i kosztów terapii. W artykule omówiono wiele zagadnień, których znajomość powinna ułatwić właściwe stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych.

Wybór leku przeciwbakteryjnego i rozpoczęcie leczenia Dokładne ustalenie rozpoznania zakażenia

Ustalając rozpoznanie choroby zakaźnej, należy określić lokalizację źródła zakażenia, zdefiniować cechy gospodarza (np. czy występuje u niego stan upośledzonej odporności, czy choruje na cukrzycę, jest w podeszłym wieku) i, jeśli to możliwe, przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną. W wielu ciężkich, zagrażających życiu zakażeniach niezwykle ważne jest określenie rodzaju patogenu, w szczególności gdy istnieje prawdopodo-

bieństwo, że pacjent będzie wymagał długotrwałej terapii (np. w przypadku zapalenia wsierdza, infekcyjnego zapalenia stawów, zapalenia krążka międzykręgowego czy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych). Podobnie, gdy stan pacjenta nie poprawia się po zastosowaniu leczenia przeciwdrobnoustrojowego wybranego na podstawie przesłanek klinicznych, konieczne są dalsze badania, aby określić czynnik etiologiczny lub wykluczyć przyczynę niezakaźną. Aby rozpoznanie mikrobiologiczne było jak najbardziej precyzyjne, lekarz musi mieć pewność, że materiał diagnostyczny został prawidłowo pobrany i bezzwłocznie dostarczony do pracowni mikrobiologicznej, najlepiej przed włączeniem leczenia przeciwbakteryjnego. Często podstawą rozpoznania choroby zakaźnej jest dokładny wywiad dotyczący ekspozycji na patogen, np. w przypadku pacjenta z nieustępującym zapaleniem płuc może okazać się, że mieszkał lub przebywał w południowo-zachodniej części USA, gdzie endemicznie występuje kokcydioidomykoza. Najlepiej gdy rozpoznanie mikrobiologiczne opiera się na uzyskanych posiewach bakterii i grzybów lub badaniach serologicznych, jednak często o najbardziej prawdopodobnej etiologii można wywnioskować na podstawie obrazu klinicznego. Na przykład zapalenie skóry i tkanki podskórnej (*cellulitis*) najczęściej wywołują paciorkowce lub gronkowce, dlatego leczenie przeciwbakteryjne może być prowadzone bez potwierdzenia dodatnim wynikiem posiewu bakteriologicznego. Pozaszpitalne zapalenie płuc niewymagające hospitalizacji można również leczyć empirycznie, stosując makrolidy

lub fluorochinolony, bez przeprowadzania swoistych badań diagnostycznych.² W diagnostyce różnicowej należy też wziąć pod uwagę choroby niezakaźne, w szczególności gdy rozpoznanie nie jest jednoznaczne.

Kiedy rozpocząć leczenie przeciwdrobnoustrojowe

Wybór momentu rozpoczęcia leczenia powinien zależeć od tego, czy taka interwencja jest pilnie wymagana. U chorych w ciężkim stanie ogólnym, np. we wstrząsie septycznym, z gorączką neutropeniczną, z podejrzeniem bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, leczenie empiryczne należy rozpocząć natychmiast, równoległe z pobraniem materiału do badań lub zaraz po pobraniu. W stabilnych sytuacjach klinicznych włączenie leczenia przeciwbakteryjnego należy odłożyć w czasie do momentu pobrania próbek materiału i dostarczenia ich do pracowni mikrobiologicznej. Ważnym przykładem tej zasady jest postępowanie w podostrym bakteryjnym zapaleniu wsierdza i zapaleniu kręgow kręgosłupa oraz krążka międzykręgowego (*osteomyelitis/discitis*). Pacjenci z tymi zakażeniami często chorują przez wiele dni, a nawet tygodni, zanim zgłoszą się do lekarza, i dlatego podawanie leku przeciwbakteryjnego powinno być rozpoczęte dopiero po kilkukrotnym pobraniu krwi na posiew (w przypadku zapalenia wsierdza) lub biopsji kości (w przypadku zapalenia kości lub krążka międzykręgowego). W tych sytuacjach przedwczesne włączenie leczenia przeciwbakteryjnego może hamować wzrost bakterii i uniemożliwić ustalenie rozpoznania mikrobiologicznego, które u tych pacjentów jest bardzo ważne, ponieważ muszą oni stosować leki przez wiele tygodni, a nawet miesięcy.

Terapia empiryczna a celowana

Ze względu na to, że czas oczekiwania na wyniki badań mikrobiologicznych wynosi 24-72 h, wstępna terapia zwykle ma charakter empiryczny i jest dobierana w oparciu o obraz kliniczny. Wykazano, że zastosowanie nieadekwatnego leczenia w przebiegu zakażenia u hospitalizowanych chorych w ciężkim stanie ogólnym wiąże się z gorszymi wynikami, w tym większą chorobowością i umieralnością, jak również dłuższym czasem hospitalizacji.^{3,4} Z tego względu we wstępnej terapii empirycznej stosuje się leki przeciwdrobnoustrojowe o szerokim spektrum działania (czasami skojarzenie kilku leków o różnym spektrum działania; dalsze informacje na ten temat przedstawiono w rozdziale „Skojarzenia leków przeciwbakteryjnych”). Celem takiego postępowania jest objęcie działaniem przeciwbakteryjnym możliwie najszerszego spektrum patogenów najczęściej wywołujących określoną chorobę zakaźną. Takie podejście jest wskazane zarówno w przypadku zakażeń szpitalnych (*hospital-acquired infections*), jak i pozaszpitalnych (*community-acquired infections*). Na przykład u młodego uprzednio zdrowego człowieka, zgłaszającego się na szpitalny oddział ratunkowy z podejrzeniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, bardzo prawdopodobnymi

Tabela. Klasyfikacja działań niepożądanych leków przeciwdrobnoustrojowych

Bezpośrednie

- Alergia
- Działanie toksyczne
- Interakcje między lekami
- Niepowodzenie terapeutyczne

Pośrednie

- Wpływ na florę komensalną
Ludzi Zakażenia *Clostridium difficile*
Zwierząt Zwiększone ryzyko zakażeń lekoopornymi patogenami
- Wpływ na florę środowiska

czynnikami etiologicznymi zakażenia są *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis* i dlatego zaleca się, by w terapii empirycznej podać cefalosporynę trzeciej generacji (ceftriakson) w skojarzeniu z wankomycyną.⁵ Zakażenia szpitalne często są związane ze stosowaniem inwazyjnych procedur i urządzeń, które powodują przerwanie prawidłowej bariery ochronnej dla czynników zakaźnych. Przykładem może być bakteremia spowodowana wprowadzeniem do naczyń krwionośnych cewnika, zapalenie płuc związane ze stosowaniem mechanicznej wentylacji i zakażenie układu moczowego po cewnikowaniu pęcherza moczowego. Zwykle zakażenia te są wywołane drobnoustrojami lekoopornymi, zarówno Gram(+) (np. gronkowiec złocisty oporny na metycylinę [MRSA – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*]), jak i Gram(-) (np. *Pseudomonas aeruginosa*), które często występują endemicznie na terenie szpitala, zaś selekcja opornych szczepów spowodowana jest powszechnym stosowaniem leków przeciwbakteryjnych. W przypadku takich zakażeń wybierając empirycznie leki, należy wziąć pod uwagę: (1) źródło zakażenia i rodzaj mikroorganizmu, który najprawdopodobniej kolonizuje daną okolicę (np. bakteremia u pacjenta z cewnikiem dożylnym często wywołana jest kolonizacją i zakażeniem gronkowcami znajdującymi się na skórze); (2) swoiste dla danego pacjenta nosicielstwo szczepów (np. pobierając wymaz z nosa [jest to obecnie badanie wykonywane rutynowo w wielu szpitalach, zanim pacjent znajdzie się na oddziale intensywnej terapii], można ustalić, że pacjent jest nosicielem gronkowca złocistego opornego na metycylinę, czyli MRSA); (3) informacje na temat lokalnie występującej oporności bakterii lub dostępne w większości szpitali antybiogramy dla najważniejszych patogenów.⁶

Po uzyskaniu wyników posiewów identyfikujących czynnik chorobotwórczy i ewentualnie antybiogramu powinno się rozpocząć leczenie celowane lekiem przeciwbakteryjnym o możliwie największym spektrum działania. Ma to ogromne znaczenie, ponieważ może zmniejszyć koszt i toksyczność terapii oraz zapobiec powstawaniu lekooporności bakterii w środowisku. W warunkach ambulatoryjnych, gdzie wyniki badań mikrobiologicznych najczęściej nie są dostępne, zalecane jest prowadze-

nie terapii lekami o możliwie najwęższym spektrum, dopasowanymi do danych epidemiologicznych w zakażeniach o określonej lokalizacji, np. w zakażeniu skóry i tkanki podskórnej czy też zapaleniu płuc.

Interpretacja wyniku antybiogramu

W większości laboratoriów mikrobiologicznych kolejnym etapem po zidentyfikowaniu w posiewie patogennego mikroorganizmu jest oznaczenie lekowrażliwości czyli wykonanie antybiogramu. Antybiogram określa zdolność danego mikroorganizmu do wzrostu w obecności poszczególnych leków *in vitro* i jest wykonywany zgodnie z wytycznymi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [w Polsce od połowy tego roku obowiązują w tej dziedzinie wytyczne European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), wcześniej podobnie jak w USA postępowałyśmy zgodnie z wytycznymi CLSI – przyp. red.],⁷ ogólnosiwiatowej organizacji non profit, która opracowuje standardy laboratoryjne na podstawie szeroko zakrojonych badań, uwzględniając korelację między wynikami mikrobiologicznymi a efektami klinicznymi stosowania leków przeciwbakteryjnych. Celem oznaczania lekowrażliwości jest przewidywanie, czy w przypadku określonego mikroorganizmu zastosowanie danego leku przeciwbakteryjnego będzie skuteczne. Wyniki podaje się w odniesieniu do minimalnego stężenia hamującego (MIC – *minimum inhibitory concentration*), które odpowiada najniższemu stężeniu leku przeciwbakteryjnego, hamującemu w sposób widoczny wzrost mikroorganizmów. Mikroorganizm określa się jako „wrażliwy”, „oporny” lub „średnio wrażliwy” zgodnie z kryteriami CLSI [w Polsce wg EUCAST – przyp. red.]. Wynik oznaczający „wrażliwy” wskazuje, że rozwój wyizolowanego drobnoustroju najprawdopodobniej będzie hamowany przez zazwyczaj osiągane stężenia określonego leku przeciwbakteryjnego, gdy stosuje się go w zalecanych dawkach, ale należy przy tym uwzględnić dystrybucję leku do określonych narządów i obszarów organizmu. Nie można więc porównywać MIC dla różnych leków w odniesieniu do określonego mikroorganizmu. Dla przykładu MIC wynoszący 1 (wrażliwy) na cyprofloksacynę i wynoszący 2 (wrażliwy) na ceftriakson w przypadku *Escherichia coli* nie oznacza, że cyprofloksacyna jest dwukrotnie bardziej aktywna niż ceftriakson. Natomiast wskazuje, że stężenia osiągnęte po podaniu zalecanych dawek obu leków są najprawdopodobniej skuteczne w zwalczaniu zakażenia danym mikroorganizmem. Wyniki antybiogramu są bardzo przydatne w zawężaniu antybiotykoterapii, jednak antybiogram posiada pewne ograniczenia, o których należy pamiętać. Po pierwsze, zarówno lekarz, jak i personel laboratorium muszą wziąć pod uwagę lokalizację zakażenia. Można na przykład ustalić, że wyizolowany szczep *S. aureus* jest wrażliwy *in vitro* na cefazolinę, jednak jeśli został wyizolowany z płynu mózgowo-rdzeniowego, to cefazolina nie jest optymalnym wyborem, ponieważ nie osiąga stężenia terapeutycznego w tym płynie. Pracownie mikrobiologiczne mogą podawać różne interpretacje antybiogramu dla róż-

nych miejsc występowania zakażenia (np. osobny antybiogram dla zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i dla innej lokalizacji zakażenia *S. pneumoniae*). Ponadto enzymy niektórych mikroorganizmów mogą *in vivo* inaktywować leki, na które *in vitro* mikroorganizmy te wykazywały wrażliwość. Wyniki oznaczania lekowrażliwości nie wskazują bezpośrednio na obecność tych enzymów, jednak wskazówką mogą być niektóre „wzory” antybiogramów. Dla przykładu β -laktamazy o rozszerzonym profilu substratowym (ESBL – *extended-spectrum- β -lactamase*) występujące u *Enterobacteriaceae* są enzymami odpowiedzialnymi za oporność tych bakterii na prawie wszystkie antybiotyki β -laktamowe poza karbapenemami (np. meropenemem lub imipenemem). ESBL mogą być trudne do wykrycia, ponieważ wykazują różny stopień aktywności *in vitro* skierowanej przeciwko różnym cefalosporynom. W praktyce klinicznej wrażliwość na cefamycyny (cefoksytyna, cefotetan), ale oporność na cefalosporyny trzeciej generacji (np. cefpodoksym, cefotaksym, ceftriaksone, ceftazydim) lub na aztreonam jest sygnałem ostrzegawczym, że bakterie mogą wytwarzać ESBL. Można to również podejrzewać, gdy pomimo wyraźnej wrażliwości *in vitro* leczenie β -laktamami nie jest skuteczne. Powinno się wówczas przeprowadzić dodatkowe badania, w czasie których zwykle hoduje się bakterie w obecności samych cefalosporyn trzeciej generacji oraz w połączeniu z kwasem klawulanowym (inhibitorem β -laktamazy); nasilone hamowanie wzrostu bakterii po podaniu kwasu klawulanowego świadczy o obecności ESBL. Jeśli zjawisko to zostanie stwierdzone w laboratorium, powinno się uważać bakterie za odporne w stosunku do wszystkich antybiotyków β -laktamowych poza karbapenemami.

W sytuacji gdy określona wrażliwość drobnoustrojów wydaje się niecodzienna, dobrą praktyką jest bezpośredni kontakt z laboratorium mikrobiologicznym. Ważne jest również, aby mieć świadomość, że miejscowe laboratorium może mieć pewne ograniczenia w oznaczaniu lekowrażliwości drobnoustrojów, co dotyczy zwłaszcza małych szpitali (np. badanie względnie nowych substancji przeciwko drobnoustrojom [jak daptomycyna przeciwko ziarenkowcom Gram(+)] może nie być rutynowo wykonywane lub umieszczane w antybiogramie, ale powinno być możliwe do wykonania na prośbę).

Leczenie bakteriobójcze a bakteriostatyczne

Leki przeciwbakteryjne dzieli się na bakteriobójcze i bakteriostatyczne. Leki bakteriobójcze powodują zniszczenie i śmierć komórki bakterii. Należą do nich leki, które przede wszystkim działają na ścianę komórkową (np. β -laktamy), błonę komórkową (np. daptomycyna) lub DNA bakterii (np. fluorochinolony). Bakteriostatyki hamują replikację bakterii bez ich zabijania. Większość leków bakteriostatycznych, jak sulfonamidy, tetracykliny i makrolidy, działa przez hamowanie syntezy białek. Ten podział nie jest kategoryczny i niektóre leki, które są bakteriobójcze w stosunku do pewnych mikroorganizmów, mogą działać bakteriostatycznie w stosunku do innych i na odwrót. W więk-

szości przypadków podział nie jest tak oczywisty w warunkach in vivo; jednak w leczeniu ciężkich zakażeń, jak np. zapalenie wsierdza i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, aby uzyskać szybkie wyleczenie, preferuje się stosowanie leków bakteriobójczych.

Skojarzenia leków przeciwbakteryjnych

Preferowaną metodą leczenia jest zazwyczaj monoterapia, jednak w niektórych sytuacjach klinicznych zaleca się stosowanie skojarzenia dwóch lub więcej leków przeciwbakteryjnych.

Gdy leki wykazują działanie synergistyczne przeciw określonemu drobnoustrojowi. Synergizm między lekami przeciwbakteryjnymi oznacza, że kiedy badamy in vitro wspólny (połączony) efekt działania leków, jest on większy niż suma działania tych leków badanych oddzielnie.⁸ Dla przykładu niektóre antybiotyki β -laktamowe i aminoglikozydy zastosowane łącznie wykazują działanie synergistyczne przeciwko wielu bakteriom Gram(+) i Gram(-).⁹ Skojarzenie tych leków stosuje się u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, w przypadku których niezbędne jest szybkie zabicie drobnoustrojów. Przykładem jest leczenie penicyliną i gentamycyną zapalenia wsierdza wywołanego enterokokami. Wykazano, że dołączając gentamycynę do penicyliny, uzyskuje się działanie bakteriobójcze, podczas gdy sama penicylina działa bakteriostatycznie, a sama gentamycyna nie ma żadnej istotnej aktywności w przypadku enterokokowego zapalenia wsierdza. Łącząc działające synergistycznie leki, można też skrócić czas farmakoterapii w przypadku zakażenia niektórymi paciorkowcami (np. w zapaleniu wsierdza spowodowanym *Streptococcus viridans* łącznie stosowanie penicyliny lub ceftriaksonu z gentamycyną przez 2 tygodnie może być tak samo skuteczne jak podawanie samej penicyliny lub ceftriaksonu przez 4 tygodnie).^{10,11}

Gdy ciężko chorzy pacjenci wymagają empirycznej terapii przed uzyskaniem wyniku badania mikrobiologicznego lub antybiogramu. Połączenia leków przeciwbakteryjnych stosuje się w terapii empirycznej w przypadku zakażeń związanych z kontaktem z placówkami ochrony zdrowia, w których prawdopodobną przyczyną są wielolekooporne drobnoustroje. Skojarzoną terapię stosuje się, aby mieć pewność, że co najmniej jeden zastosowany lek przeciwbakteryjny będzie aktywny w stosunku do wywołujących zakażenie drobnoustrojów. Przykładowo, jeśli u hospitalizowanego od wielu tygodni pacjenta rozwinie się wstrząs septyczny, a w posiewach krwi wyhoduje się pałeczki Gram(-), właściwym postępowaniem początkowym jest zastosowanie dwóch leków wykazujących aktywność przeciwko pałeczkom Gram(-), w szczególności przeciwko *Pseudomonas aeruginosa*, który jest pospolitym patogenem zakażeń szpitalnych i często wykazuje oporność na wiele leków. W tym przypadku powinno się zastosować skojarzenie antybiotyku β -laktamowego o aktywności przeciw *P. aeruginosa* z fluorochinolonom lub aminoglikozydem.

W leczeniu zakażeń o etiologii mieszanej, aby uzyskać szersze spektrum działania niż przy zastosowaniu jednego leku przeciwbakteryjnego. Gdy przypuszcza się, że zakażenie

spowodowane jest przez więcej niż jeden drobnoustrój, wskazane może być zastosowanie leków w skojarzeniu. Większość zakażeń w obrębie jamy brzusznej wywołana jest wieloma bakteriami, przeważnie ziarenkowcami Gram(+), pałeczkami Gram(-) i beztlenowcami. Skojarzenie cefalosporyny trzeciej generacji lub fluorochinolonu z metronidazolem może być wówczas jedną z opcji terapeutycznych, która może ponadto okazać się bardziej zasadna ekonomicznie niż stosowanie jednego leku o podobnym spektrum działania (np. karbapenemu).

Aby zapobiec rozwojowi oporności. Występowanie opornych szczepów w populacji bakterii zwykle spowodowane jest selekcyjną presją określonej grupy często lub długotrwale stosowanych leków przeciwbakteryjnych. Jeśli mechanizmy oporności na dwa leki przeciwbakteryjne są różne, ryzyko rozwoju szczepu opornego na obie substancje jednocześnie jest znacznie mniejsze niż ryzyko rozwoju oporności na jeden z nich. Innymi słowy, stosowanie terapii łączonej zwiększa szansę, że co najmniej jeden z leków będzie skuteczny, co zapobiegnie rozwojowi opornego szczepu i jego dominacji jako czynnika będącego przyczyną niepowodzenia terapeutycznego. Z tego względu skojarzoną terapię przeciwdrobnoustrojową stosuje się standardowo np. w leczeniu gruźlicy lub zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV – *human immunodeficiency virus*), kiedy czas leczenia jest długi, co zwiększa ryzyko rozwoju oporności, a zakres alternatyw terapeutycznych jest ograniczony.

Wybierając lek przeciwdrobnoustrojowy, należy wziąć pod uwagę czynniki gospodarza

Lekarze często preferują kilka określonych leków przeciwbakteryjnych, dzięki temu doskonale znają ich schematy dawkowania, co jest pomocne w codziennej praktyce. Należy jednak pamiętać, aby nie stosować tego samego sposobu leczenia u wszystkich, ponieważ przy wyborze leku i schematu jego dawkowania konieczne jest uwzględnienie cech gospodarza. Przykładem ilustrującym tę zależność jest konieczność dostosowania schematu dawkowania poszczególnych leków u pacjentów z zaburzeniami funkcji narządów uczestniczących w ich eliminacji; dane dotyczące modyfikacji dawki są ogólnie dostępne.^{12,13}

Czynność nerek i wątroby. Nerki i wątroba są najważniejszymi narządami odpowiedzialnymi za eliminację leków z organizmu, dlatego w czasie leczenia przeciwdrobnoustrojowego bardzo ważne jest określenie ich czynności. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby zwykle stosuje się mniejsze dawki, aby zapobiec gromadzeniu się leku i jego działaniu toksycznemu. Niekiedy wskazane może być podanie większych dawek, np. u młodych zdrowych pacjentów, aby zapobiec zbyt niskim stężeniom leku na skutek przyspieszonej eliminacji przez nerki, lub u osób ze zwiększonym metabolizmem wątrobowym na skutek indukcji enzymów, na przykład z powodu jednoczesnego stosowania ryfampicyliny lub fenytoiny.

Wiek. Zarówno bardzo młody, jak i bardzo podeszły wiek są czynnikami, które wpływają na parametry farmakokinetyczne le-

ków, przede wszystkim ze względu na różnice w masie ciała i funkcji nerek. U dzieci większość leków stosuje się w przeliczeniu na masę ciała. U pacjentów w podeszłym wieku samo stężenie kreatyniny w surowicy nie odzwierciedla funkcji nerek, dlatego powinno się oszacować klirens kreatyniny z uwzględnieniem masy ciała i wieku.

Zmienność genetyczna. Jak wykazano w przypadku wielu leków przeciwdrobnoustrojowych, podatność genetyczna na występowanie działań niepożądanych jest czasami na tyle istotna, że uzasadnia wykonywanie badań w tym kierunku przed rozpoczęciem leczenia.⁸ Przykładowo abakawir, lek przeciwiwirusowy, który stanowi składnik standardowego zestawu stosowanego w leczeniu zakażeń HIV, może powodować dobrze opisaną potencjalnie zagrażającą życiu reakcję nadwrażliwości, przebiegającą pod postacią gorączki, wysypki skórnej, bólu brzucha i niewydolności oddechowej. Wykazano, że ryzyko wystąpienia tej reakcji jest znacznie większe u pacjentów, u których występuje allel HLA-B*5701,¹⁴ zatem zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń HIV przed przepisaniem tego leku zaleca się przeprowadzenie rutynowych badań w kierunku ewentualnej predyspozycji genetycznej do rozwoju alergii na lek. Z kolei u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) ekspozycja na określone leki przeciwdrobnoustrojowe, jak dapson, prymachina i nitrofurantoina, może spowodować hemolizę. Tych leków nie powinno się stosować u pacjentów z rozpoznaniem wcześniej niedoborem G6PD, a u pacjentów, u których ryzyko niedoboru G6PD jest zwiększone (np. Afroamerykanie), zaleca się przeprowadzenie badań w kierunku tej predyspozycji, zanim przepisze się wymienione leki. Wiele leków przeciwdrobnoustrojowych jest metabolizowanych w wątrobie przy udziale izoenzymów układu CYP, i chociaż obserwuje się różną ekspresję tych enzymów, to jednak niedostateczna liczba danych nie upoważnia do rutynowego ich oznaczania przed włączeniem leczenia przyczynowego.

Ciąża i karmienie piersią. Szczególnej uwagi wymaga stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych u kobiet w ciąży, zarówno ze względu na matkę, jak i na płód. U matki objętość surowicy i przepływ krwi przez nerki są zwiększone, w szczególności w trzecim trymestrze, co może prowadzić do szybszej eliminacji leków i niższego ich stężenia w surowicy. Tylko nieliczne dane potwierdzają jednak znaczenie kliniczne tych zmian i nie zaleca się rutynowego stosowania większych dawek leków przeciwdrobnoustrojowych w trzecim trymestrze ciąży. Niektórzy eksperci zalecają, aby w leczeniu zakażeń HIV u kobiet w ciąży stosować zwiększone dawki wielu inhibitorów proteazy. Leki przeciwbakteryjne mogą też działać teratogennie albo toksycznie na płód. Przyjęło się stosowanie w zakażeniach u kobiet w ciąży penicylin, cefalosporyn i makrolidów, które uważano za bezpieczne. Potwierdzają to duże liczebnie analizy, jak na przykład nowa wielośrodkowa analiza obejmująca ponad 13 tys. kobiet, które urodziły dzieci z wadami rozwojowymi, na podstawie której nie stwierdzono związku między niepomysłnym zakoń-

zeniem ciąży a stosowaniem w tym okresie leków przeciwbakteryjnych.¹⁵ Z kolei stosowanie leków z grupy sulfonamidów czy nitrofurantoiny, których wcześniej nie uważano za szkodliwe we wczesnym okresie ciąży, w tym badaniu wiązało się z występowaniem różnych wad rozwojowych. Działania niepożądane tetracyklin i chloramfenikolu na płód i noworodki zostały dokładnie opisane; leków tych nie powinno się stosować w ciąży. Podsumowując, niewiele jest badań na ludziach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią, dlatego leki te powinny być przepisywane ostrożnie.

Wywiad w kierunku alergii i nietolerancji. Podczas oceny i leczenia zakażenia powinno się rutynowo zbierać wywiad w kierunku alergii na leki przeciwdrobnoustrojowe i ich nietolerancji (patrz: „Działania niepożądane”).

Wywiad w kierunku ostatnio stosowanych leków przeciwdrobnoustrojowych. Uzyskanie informacji na temat ekspozycji na leki przeciwdrobnoustrojowe w ostatnim okresie (około trzech miesięcy) może również pomóc w ustaleniu strategii leczenia przyczynowego. Drobnoustroj chorobotwórczy odpowiedzialny za obecny epizod zakażenia rozwija się pod wpływem ostatnio stosowanych środków przeciwdrobnoustrojowych, istnieje więc duże prawdopodobieństwo, że będzie on oporny na ten lek lub grupę leków i dlatego powinno się zastosować inny lek.

Terapia doustna a dożylna

Pacjentom hospitalizowanym z powodu zakażenia leki przeciwdrobnoustrojowe często podaje się dożylnie, co jest uwarunkowane ciężkością zakażenia. Pacjenci z umiarkowanie ciężkim lub łagodnym zakażeniem, którzy wymagają hospitalizacji z innych powodów (np. odwodnienia, leczenia bólu, zaburzeń rytmu serca) i którzy mogą stosować leki doustnie, są natomiast kandydatami do leczenia dobrze wchłaniającymi się preparatami doustnymi (np. leczenie odmiedniczkowego zapalenia nerek i pozaszpitalnego zapalenia płuc fluorochinolonami stosowanymi doustnie). Ponadto pacjenci leczeni w początkowym okresie dożylnie mogą być bezpiecznie przestawieni na leki doustne po ustabilizowaniu się ich stanu klinicznego. Stosując terapię doustną u pacjenta z zakażeniem inwazyjnym (jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek lub ropień), lekarz powinien wybrać preparat, który charakteryzuje się dobrą biodostępnością po podaniu *per os* (biodostępność oznacza odsetek doustnej dawki, który jest dostępny w niezmienionej postaci w surowicy). Lekami przeciwbakteryjnymi o doskonałej biodostępności są fluorochinolony, linezolid, ko-trymoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) i metronidazol. W cięższych zakażeniach, jak zapalenie wsierdza i zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (np. zapalenie opon mózgowych), w których wymagane jest wysokie stężenie leku w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym, nie zaleca się zastosowania terapii doustnej, która jest w tej sytuacji mniej pewną metodą.¹⁰

Cechy farmakodynamiczne

Oprócz czynników gospodarza podczas ustalania dawkowania duże znaczenie mogą mieć także właściwości farmakodynamiczne leków przeciwbakteryjnych. Dotyczy to szczególnie zależności działania bakteriobójczego od czasu utrzymywania się stężenia leku w surowicy powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) albo od tego jak bardzo jego stężenie maksymalne w surowicy przekracza MIC ($c_{max} > MIC$).¹¹ Leki, które charakteryzuje zależność $T > MIC$ (β -laktamy, wankomycyna) wykazują stosunkowo powolne działanie bakteriobójcze; dlatego ważne jest, aby ich stężenia w surowicy w czasie pomiędzy podawaniem kolejnych dawek przekraczały minimalne stężenie hamujące. Stan ten najpewniej można osiągnąć dzięki ciągłemu wlewowi dożylnemu lub odpowiednio częstemu podawaniu. Natomiast leki, których działanie bakteriobójcze zależy od stężenia maksymalnego ($c_{max} > MIC$) (aminoglikozydy, fluorochinolony, metronidazol i daptomycyna), działają silniej, gdy osiągną wysokie stężenie w surowicy. W tym przypadku stężenie maksymalne w surowicy, a nie częstość dawkowania ma większy związek ze skutecznością. Aby zilustrować wpływ tych różnic na dawkowanie, możemy posłużyć się przykładem 70-letniej kobiety, u której szacowany klirens kreatyniny wynosi 30 ml/min i która jest leczona ciprofloksacyną z powodu odmiedniczkowego zapalenia nerek wywołanego przez *E. coli*. Zgodnie z zaleceniami, ze względu na upośledzoną czynność nerek pacjentki, lek ten powinno się podawać doustnie w dawce 250 mg co 12 h lub 500 mg co 24 h. Po uwzględnieniu jednak, że działanie bakteriobójcze ciprofloksacyny zależy od jej stężenia maksymalnego, wybór drugiej metody podawania leku wydaje się trafniejszy.¹⁶ Natomiast jeśli ta sama pacjentka byłaby leczona ampicyliną podawaną dożylnie, w przypadku której skuteczność w większym stopniu zależy od czasu utrzymywania się stężenia w surowicy powyżej MIC, dawka 1 g podawana co 4 h byłaby lepsza niż 2 g podawane co 8 h.

Skuteczność zależna od miejsca zakażenia

Skuteczność leku przeciwbakteryjnego zależy nie tylko od aktywności przeciwbakteryjnej *in vitro* i stężenia uzyskanego w surowicy, ale także od tego, czy możliwe jest uzyskanie stężeń leku równych MIC lub większych w miejscu zakażenia i czy zachowana jest jego aktywność w określonej lokalizacji.

Stężenia leku przeciwbakteryjnego osiągane w pewnych lokalizacjach (np. wewnątrz gałki ocznej, płyn mózgowo-rdzeniowy, jama ropnia, gruczoł krokowy i kości) są często niższe niż stężenia w surowicy. Cefalosporyny pierwszej i drugiej generacji, a także makrolidy nie przechodzą przez barierę krew-mózg i nie zaleca się ich podawania w zakażeniach układu nerwowego. Fluorochinolony osiągają wysokie stężenia w gruczole krokowym i są preferowanym doustnym środkiem w leczeniu zakażeń tego narządu.¹⁷ Daptomycyna jest doskonałym środkiem bakteriobójczym aktywnym w stosunku do bakterii Gram(+), jednak nie stosuje się jej w zapaleniach płuc (np. pneumokokowych), gdyż w płucach jest inaktywowana przez surfaktant.¹⁸ Wiele le-

ków przeciwbakteryjnych (np. aminoglikozydy) wykazuje mniejszą aktywność w jamie ropnia ze względu na panującą tam hipoksję, niskie pH i wysokie stężenie białka, dlatego jeśli jest to możliwe, należy zawsze dążyć do drenażu ropnia, aby zwiększyć aktywność przeciwbakteryjną.⁸ Nawet substancje należące do tej samej grupy mogą różnić się aktywnością; np. moksyflokscyna nie osiąga znaczącego stężenia w układzie moczowym, ponieważ tylko w niewielkim stopniu jest wydalana przez nerki i dlatego nie nadaje się do leczenia zakażeń układu moczowego, natomiast zarówno lewofloksacyna, jak i ciprofloksacyna są doskonałym wyborem w przypadku zakażeń układu moczowego wywołanych przez wrażliwe bakterie. Obecność ciał obcych w miejscu zakażenia również ma wpływ na aktywność przeciwbakteryjną (patrz: „Leczenie przeciwdrobnoustrojowe zakażeń związanych z obecnością ciała obcego”).

Wybór leków przeciwdrobnoustrojowych do podawania parenteralnego w warunkach ambulatoryjnych

Aby zmniejszyć koszty, długotrwałe dożylne lub parenteralne leczenie ciężkich zakażeń coraz częściej prowadzi się nie w szpitalu, lecz w warunkach ambulatoryjnych, korzystając z postępu w dziedzinie leków przeciwbakteryjnych i technik ich podawania. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia parenteralnego w warunkach ambulatoryjnych (OPAT – *outpatient parenteral antimicrobial therapy*)¹⁹ można zastosować jeden z wielu rodzajów cewników założonych na stałe do żyły centralnej (najczęściej stosuje się cewnik założony do żyły obwodowej). Preparat może być podawany w gabinecie zabiegowym, w domu pod nadzorem pielęgniarki lub samodzielnie przez pacjenta, a także w zakładach opiekuńczo-leczniczych.⁶ Poza dotychczas omówionymi, ogólnymi zasadami dotyczącymi wyboru leku przeciwbakteryjnego leczenie parenteralne w warunkach ambulatoryjnych (OPAT) wymaga uwzględnienia innych czynników.

Po pierwsze, spośród leków o takiej samej skuteczności preferuje się stosowanie tych, które wymagają rzadszego podawania. Na przykład w leczeniu zapalenia kości i szpiku lub innych ciężkich zakażeń wywołanych wrażliwym na metycylinę lub oksacylinę *S. aureus* często stosuje się cefazolinę zamiast nafcyliny lub oksacyliny, ponieważ można ją podawać co 8 h. Dzięki temu leczenie cefazoliną poza szpitalem staje się wygodniejsze niż stosowanie penicylin przeciwgronkowcowych, które trzeba podawać co 4 h. Dużą popularność w leczeniu parenteralnym w warunkach ambulatoryjnych zyskały takie preparaty, jak ceftriakson, ertapenem, wankomycyna i daptomycyna [lek niezarejestrowany w Polsce – przyp. red.], które podaje się raz lub dwa razy na dobę. W przypadku większości antybiotyków β -laktamowych, które wymagają częstego podawania, możliwe jest stosowanie pompy infuzyjnej, jednak urządzenie to jest kosztowne.

Po drugie, związek musi być stabilny chemicznie i powinien zachować swoją aktywność przez co najmniej 24 h po przygotowaniu, aby możliwe było jego dostarczenie i podanie. Ważną ilustracją tej zasady jest stosowanie dożylnie ampicyliny

w warunkach ambulatoryjnych – samodzielne podawanie lub stały wlew tego leku są często niemożliwe, ponieważ jego okres stabilności w temperaturze pokojowej wynosi ok. 8 h. Lekami z wyboru w przypadku bakteryjnego zapalenia wsierdza wywołanego wrażliwymi na penicylinę enterokokami są ampicylina lub penicylina (w skojarzeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym), dlatego też leczenie parenteralne w warunkach ambulatoryjnych w tym typie zakażenia zwykle wymaga albo pobytu w zakładzie opiekuńczo-leczniczym, albo zastosowania urządzenia do wlewów dożylnych (tylko dla penicyliny). Po trzecie w długotrwałym przeciwbakteryjnym leczeniu parenteralnym w warunkach ambulatoryjnych zwykle preferuje się związki wykazujące niewielką toksyczność lub przewidywalną toksyczność podlegającą kontroli. Wreszcie, o ile to możliwe, u pacjentów ambulatoryjnych należy rozważyć stosowanie preparatów doustnych (patrz: „Terapia doustna a dożylna”).

Monitorowanie stężeń terapeutycznych leków

Monitorowanie stężeń leków w surowicy jest bardzo przydatne w przypadku leczenia preparatami, które mają wąski indeks terapeutyczny, czyli stosunek dawki toksycznej do dawki terapeutycznej. Na szczęście większość leków przeciwdrobnoustrojowych charakteryzuje się szerokim indeksem terapeutycznym,²⁰ co umożliwia stosowanie standardowych dawek lub łatwą ich modyfikację z uwzględnieniem wieku, masy ciała oraz czynności nerek i wątroby. Niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe mają jednak wąski indeks terapeutyczny i wymagają monitorowania stężeń w surowicy. Wiąże się to przede wszystkim z toksycznością leków stosowanych w dużych dawkach (np. aminoglikozydy)²¹ lub brakiem działania terapeutycznego w przypadku małych dawek (np. wankomycyna),^{22,23} a także kombinacją tych obu problemów (np. worykonazol).²⁴ Czasami monitorowanie stężenia leku w surowicy opiera się na korzystnym wpływie takiego postępowania na wyniki leczenia, ponieważ można lepiej dopasowywać dawkę (np. worykonazol w leczeniu inwazyjnego zakażenia grzybicznego).²⁴

Zagadnienia dotyczące kontynuacji leczenia przeciwdrobnoustrojowego

Czas trwania leczenia przeciwdrobnoustrojowego

Przez długi czas ustalając okres leczenia wielu zakażeń, opierało się na niesprawdzonych danych i na opiniach ekspertów. Ze względu na szkodliwe działanie długotrwałej terapii lekami przeciwdrobnoustrojowymi, w tym potencjalne działania niepożądane, problemy z przestrzeganiem planu leczenia, selekcję opornych szczepów oraz wysokie koszty terapii, w wielu badaniach starano się określić optymalny czas leczenia, kładąc nacisk na krótszą terapię. Dla przykładu, w przypadku niepowikłanego zakażenia układu moczowego u kobiet dane kliniczne przemawiają za ograniczeniem czasu leczenia do 3 dni,²⁵ w przypadku pozaszpitalnego zapalenia płuc do 5 dni,²⁶ a w przypadku zapalenia płuc po stosowaniu oddechu wspomaganego do 8 dni.²⁷ Przed zastosowaniem krótkiego kursu leczenia prze-

ciwdrobnoustrojowego bardzo ważne jest upewnienie się, że pacjenci kwalifikują się do takiego postępowania i że u pacjentów wysokiego ryzyka będzie można dokładnie monitorować poprawę stanu zdrowia. Przykładowo w badaniu oceniającym skrócony okres leczenia zapaleń płuc po stosowaniu oddechu wspomaganego²⁷ okazało się, że 8-dniowe leczenie nie jest wystarczające w przypadku zakażeń wywołanych przez *P. aeruginosa* lub w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością. W innych sytuacjach aby osiągnąć wyleczenie i zapobiec nawrotom, uzasadniona jest dłuższa terapia (np. 4-6 tygodni w przypadku zapalenia wsierdza, zapalenia kości i szpiku, ropni wewnątrz jamy brzusznej, wielu tygodni, a nawet miesięcy w przypadku inwazyjnych grzybic). W wielu takich zakażeniach czas leczenia powinien być indywidualizowany w oparciu o stan kliniczny i wyniki badań obrazowych. Zakażenia te mogą wymagać konsultacji specjalisty.

Ocena skuteczności leczenia

Skuteczność leczenia zakażenia można oceniać w aspekcie parametrów klinicznych (np. obniżenie gorączki, zmniejszenie tachykardii czy splątania), parametrów laboratoryjnych (np. zmniejszenie leukocytozy) i badań obrazowych (np. zmniejszenie wielkości ropnia). Do oceny skuteczności leczenia zakażenia powszechnie używane są badania obrazowe, jednak poprawa obrazu radiologicznego często występuje z pewnym opóźnieniem w stosunku do poprawy klinicznej i konieczność wykonywania rutynowych obrazowych badań kontrolnych nie zachodzi w przypadku wszystkich typów zakażeń. W badaniu, w którym oceniano klinicznie i radiologicznie tempo ustępowania zmian w pozaszpitalnym zapaleniu płuc,²⁸ kontrola po 10 dniach wykazywała brak objawów klinicznych u 93% pacjentów, podczas gdy ustąpienie zmian radiologicznych stwierdzano w tym czasie tylko u 31% pacjentów. Całkowite ustąpienie zmian zapalnych na zdjęciu RTG lub w obrazie tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdza się po upływie wielu tygodni, a nawet miesięcy.

Najprostszym przypadkiem, w którym można dokładnie ocenić skuteczność mikrobiologiczną, jest bakteriemia, ponieważ usunięcie patogenu z krwi jest tak samo ważne jak poprawa kliniczna. Utrzymująca się bakteriemia może być jedynym dowodem na nieodpowiednie leczenie bądź na obecność lub rozwój zakażenia wewnątrznaczyniowego (np. zapalenia wsierdza lub zakażenie cewnika wewnątrznaczyniowego). Utrzymująca się bakteriemia może mieć również związek z rozwojem oporności bakterii, co zawsze należy ocenić.²⁹

Działania niepożądane

Terminy „alergia na leki przeciwdrobnoustrojowe” (*antimicrobial allergy*), „działanie niepożądane” albo „zdarzenie niepożądane” często są stosowane wymiennie i traktowane jak synonimy, jednak reakcje alergiczne stanowią jedynie podzbiór wśród działań niepożądanych tych leków (patrz tabela, w której przedstawiono przydatną klasyfikację działań niepożądanych leków przeciwdrobnoustrojowych).

Reakcja alergiczna lub reakcja nadwrażliwości może mieć charakter reakcji natychmiastowej (zależnej od IgE) albo opóźnionej i w obu przypadkach zwykle objawia się wysypką. Najcięższą postacią alergii zależnej od IgE jest uogólniona reakcja anafilaktyczna. W niedawno przeprowadzonym w USA badaniu dotyczącym częstości występowania działań niepożądanych stosowanie leków przeciwbakteryjnych było odpowiedzialne za 19% wszystkich wizyt na oddziałach ratunkowych spowodowanych działaniami niepożądanymi leków, z których 79% sklasyfikowano jako reakcje alergiczne.³⁰ Wystąpienie ciężkiej reakcji alergicznej powinno być skrupulatnie dokumentowane, aby uniknąć nieumyślnego ponownego podania odpowiedzialnego za tę reakcję leku lub innego leku z tej grupy, jednak zgłaszanie przez pacjenta nieudokumentowanej alergii na leki przeciwdrobnoustrojowe może nie być wiarygodne; wykazano, że wśród pacjentów zgłaszających alergię na penicylinę tylko od 10% do 20% było naprawdę na nią uczulonych, co potwierdzono w skórnych testach alergicznych.³¹ Należy zebrać dokładny wywiad, który pomoże odróżnić reakcję alergiczną od niealergiczną i reakcję zależną od IgE od reakcji opóźnionych. Zaniechanie takiej oceny może powodować niepotrzebne unikanie najskuteczniejszych i tanich leków przeciwbakteryjnych o wąskim spektrum działania (np. stosowanie wankomycyny zamiast antybiotyków β -laktamowych). Żadne pojedyncze badanie ani objaw kliniczny nie upoważnia wprawdzie do rozpoznania alergii na leki przeciwbakteryjne, jednak ujemny wynik testu skórniego (najlepiej opisany w przypadku penicylin) może niezawodnie wykluczyć możliwość rozwoju reakcji alergicznej zależnej od IgE (np. anafilaksji), co ułatwia optymalne stosowanie leków przeciwbakteryjnych.³²⁻³⁴ Zarówno lekarze, jak i pacjenci powinni wiedzieć, że ujemny wynik testu skórniego nie oznacza, że pacjent nie jest obciążony ryzykiem rozwoju niezależnej od IgE opóźnionej reakcji alergicznej, ale w wielu okolicznościach korzyści wynikające z leczenia odpowiednim lekiem mogą przeważać nad ryzykiem mniej znaczących reakcji alergicznych. Jeśli uzna się, że przyczyną reakcji alergicznej jest lek przeciwdrobnoustrojowy, zazwyczaj konieczne jest przerwanie jego stosowania. Podobne chemicznie leki można stosować pod ścisłym nadzorem (np. cefalosporyny u pacjentów z wywiadem wskazującym na uczulenie na penicylinę), pod warunkiem że reakcja nie miała ciężkiego przebiegu lub wynik testu skórniego jest ujemny. Czasami, gdy preparat wywołujący reakcję jest jedynym możliwym do zastosowania lub preferowanym lekiem, może zachodzić konieczność przeprowadzenia odczulania. Polega ono na doustnym podawaniu leku w stopniowo zwiększających się dawkach przez miesiąc; dostępne są odpowiednie protokoły dla niektórych grup leków, np. β -laktamów i sulfonamidów. Odczulanie powinni prowadzić specjaliści alergolodzy.

Niealergiczna toksyczność leków wiąże się zwykle, lecz nie zawsze, ze stosowaniem dużych dawek lub przedłużoną terapią i obserwuje się ją zwłaszcza u pacjentów, u których czynność nerek lub wątroby jest upośledzona, co prowadzi do zmniejszone-

go wydalania tych leków z organizmu. Przykładem jest nefrotoksyczność aminoglikozydów, neurotoksyczność penicylin, neuropatia obwodowa w przypadku długotrwałego leczenia metronidazolem. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentem możliwość wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku pacjentów leczonych ogólnoustrojowo lekami przeciwbakteryjnymi zaleca się przeprowadzanie okresowego monitorowania klinicznego i laboratoryjnego,¹⁹ w szczególności gdy podaje się leki, które mogą wywołać toksyczne działanie przy przedłużonym stosowaniu (np. monitorowanie morfologii krwi obwodowej, w tym rozmazu krwi, gdy stosuje się antybiotyki β -laktamowe, ko-trymoksazol i linezolid; oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej w czasie leczenia daptomycyną i stężenia kreatyniny w czasie leczenia aminoglikozydami i β -laktamami). Należy ponadto dostosować dawkę do zmieniających się stężeń kreatyniny, aby zapobiec rozwojowi toksycznego działania i uzyskać optymalne stężenie w surowicy.

Wiele substancji przeciwbakteryjnych wchodzi w interakcję z innymi lekami, zwiększając lub zmniejszając ich stężenia w surowicy. Jest to częste w przypadku leków przeciwdrobnoustrojowych metabolizowanych przez cytochrom P450 lub wpływających na ten układ (np. ryfampicyna jest silnym induktorem, podczas gdy makrolidy i działające przeciwgrzybiczo azole hamują izoenzymy układu CYP). Lekarze powinni pamiętać o możliwości wystąpienia takich interakcji. Przed przepisaniem leku przeciwdrobnoustrojowego wskazane jest ustalenie, jakie inne leki pacjent przyjmuje. Skojarzenia pewnych leków mogą mieć także addytywne działanie toksyczne, np. jednoczesne stosowanie gentamycyny i amfoterycyny może w znaczący sposób zwiększyć ryzyko nefrotoksyczności.

Szczególne sytuacje w leczeniu zakażeń

Leczenie przeciwdrobnoustrojowe zakażeń związanych z obecnością ciała obcego

W nowoczesnym leczeniu coraz częściej stosuje się implanty i wszczepiane urządzenia, zakładane na krótki okres (np. cewniki do pęcherza moczowego, cewniki do żył centralnych) lub na stałe (np. protezy stawów, sztuczne zastawki serca). Mogą one powodować powstawanie zakażeń. Jedną z ważnych charakterystycznych cech zakażeń związanych z wprowadzeniem ciała obcego jest tworzenie się biofilmu, który opisano jako „strukturalną (trójwymiarową) społeczność komórek bakteryjnych otoczoną wytwarzaną przez nie polimerową macierzą i przylegającą do ciała obcego lub powierzchni żywej tkanki”.³⁵ Wykazano, że bakterie znajdujące się i rosnące w biofilmie są stosunkowo dobrze chronione przed działaniem leków przeciwbakteryjnych, co być może jest wynikiem zmian zachodzących w ich metabolizmie.³⁶ Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni zdawać sobie z tego sprawę, gdyż długotrwałe leczenie tych zakażeń może być nieskuteczne, wiążąc się z występowaniem działań niepożądanych i prowadzić do rozwoju opornych szczepów.³⁷ Pewne substancje (np. ryfampicyna³⁸ i fluorochinolony³⁹) wyka-

zują lepszą aktywność przeciwko gronkowcom znajdującym się w biofilmie i zaleca się ich stosowanie w leczeniu zakażeń sztucznych zastawek¹⁰ i stawów⁴⁰ wywołanych przez te drobnoustroje. Likwidacja zakażenia za pomocą leczenia przeciwbakteryjnego nie zawsze jest możliwa, często aby uzyskać wyleczenie, konieczne jest usunięcie implantu. Gdy jest to niemożliwe, alternatywnym postępowaniem może być długotrwałe leczenie przeciwbakteryjne, jednak nie zawsze kończy się ono sukcesem. Zaleca się, aby w leczeniu zakażeń związanych z wszczepionym ciałem obcym uczestniczył specjalista w tej dziedzinie.

Stosowanie substancji przeciwdrobnoustrojowych w ramach profilaktyki lub u pacjentów z obniżoną odpornością

Idealny scenariusz profilaktycznego stosowania substancji przeciwdrobnoustrojowych zakłada, że można przewidzieć wystąpienie zakażenia w pewnych okolicznościach i można spodziewać się, że będzie ono wywołane określonymi drobnoustrojami, oraz że będzie dostępny skuteczny lek przeciwdrobnoustrojowy, który nie jest toksyczny lub wykazuje tylko niewielką toksyczność w przypadku długotrwałego stosowania, a ponadto charakteryzuje się niewielkim potencjałem wywoływania oporności.⁶ Nic dziwnego, że taki scenariusz zdarza się rzadko. Mimo to w niektórych, omówionych poniżej sytuacjach stosuje się profilaktykę przeciwdrobnoustrojową.

Przedoperacyjna profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa.

Stosuje się ją w celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń po zabiegach chirurgicznych, w przypadku zabiegów wiążących się z wysokim ryzykiem wystąpienia zakażeń, jak wszczepienie ciała obcego (protezy) oraz gdy następstwa zakażenia mogą być poważne. Wybrany lek przeciwdrobnoustrojowy powinien obejmować działaniem najczęściej występujące mikroorganizmy oraz osiągać odpowiednie stężenie w poddawanych interwencji tkankach już w momencie wykonania cięcia chirurgicznego, a stan taki powinien się utrzymywać w trakcie całej operacji. W większości przypadków wystarczy podanie jednej dawki cefalosporyny (np. cefazoliny) na godzinę przed wykonaniem pierwszego cięcia; należy wybierać leki działające przeciwbakteryjnie w stosunku do najczęściej występujących mikroorganizmów (tj. flory skóry) i unikać leków o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego. W większości sytuacji profilaktyka zakażeń w zabiegach chirurgicznych nie powinna przekraczać 24 h.⁴¹

Profilaktyka przeciwbakteryjna u pacjentów z obniżoną odpornością. Pacjenci z obniżoną odpornością, w szczególności zakażeni HIV lub chorzy na AIDS, oraz pacjenci poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej lub leczeni immunosupresyjnie z powodu przeszczepienia narządów unaczynionych obciążeni są wysokim ryzykiem rozwoju zakażenia. Zakażenia te są wywołane możliwymi do przewidzenia drobnoustrojami, występują z większą częstością lub obciążone są większą śmiertelnością (np. inwazyjna aspergiloza w przebiegu utrzymującej się neutropenii, pneumocystozowe zapalenie płuc

w sytuacji zmniejszonej immunologicznej odpowiedzi komórkowej [np. AIDS, przeszczepienie narządu]). W tych sytuacjach dowody naukowe wspierają stosowanie długotrwałej profilaktyki lekami przeciwdrobnoustrojowymi do czasu aż markery immunologiczne powrócą do wartości prawidłowych (np. ko-trymoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) w zapobieganiu pneumocystozowemu zapaleniu płuc⁴²).

Profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa w celu zapobiegania przenoszeniu się patogenów na podatne osoby. Leki przeciwdrobnoustrojowe mogą być przepisywane profilaktycznie, aby zapobiec przenoszeniu się patogenów na osoby narażone na ekspozycję. Można stosować np. leki przeciwwirusowe, aby ograniczyć przenoszenie się wirusa grypy wśród pensjonariuszy domu opieki; cyprofloksacynę u osób, które miały bliski kontakt z chorymi na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez *N. meningitidis*; makrolidy, aby zmniejszyć przenoszenie się krztuśca.

Profilaktyka przeciwbakteryjna przed zabiegiem stomatologicznym lub innymi procedurami inwazyjnymi u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem infekcyjnego zapalenia wśierdza. Wytyczne zalecające profilaktykę przeciwbakteryjną w tej sytuacji zostały niedawno uaktualnione. Obecnie zaleca się takie postępowanie jedynie u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem – ze sztucznymi zastawkami, zapaleniem wśierdza w wywiadzie lub wadami wrodzonymi przed planowaną korekcją chirurgiczną.⁴³

Urazy, którym towarzyszy wysokie prawdopodobieństwo powikłań w postaci zakażeń. Pewne typy urazów obciążone są wysokim ryzykiem rozwoju zakażenia, ponieważ w ich wyniku dochodzi do przerwania naturalnej bariery ochronnej lub rana została zanieczyszczona patogennymi drobnoustrojami (np. wykazano, że profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa przynosi korzyści i jest zalecana w przypadku pogryzień przez zwierzęta⁴⁴ oraz po urazach penetrujących do mózgu⁴⁵). Przykładem niewłaściwej profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej jest długotrwałe stosowanie antybiotyków w przypadku otwartej, lecz czystej rany, w tym ran chirurgicznych. Jak dotąd nie udało się uzyskać konsensusu odnośnie do profilaktyki przeciwbakteryjnej w innych sytuacjach, np. przed inwazyjnymi procedurami u pacjentów po wszczepieniu protezy stawu.

Inne sposoby leczenia zakażeń niż zastosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych

Leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest zwykle, lecz nie zawsze, najważniejszą terapią w przypadku zakażeń. Najlepiej poznanym przykładem terapii zakażeń bez stosowania farmakoterapii jest drenaż chirurgiczny lub opracowanie chirurgiczne zakażonego miejsca. Te procedury są przydatne, gdy w danym miejscu w wyniku zakażenia dochodzi do znaczących uszkodzeń lub gdy leczy się ropień, do którego penetracja leków przeciwdrobnoustrojowych często jest niewystarczająca i w którym ze względu na warunki środowiska ich aktywność jest słaba. Inny sposób terapii zakażeń polega na modulacji reakcji zapalnej gospodarza na

zakażenie. Uważa się, że glikokortykosteroidy podawane ogólnie zmniejszają szkodliwy efekt reakcji zapalnej i działają korzystnie, gdy stosowane są w połączeniu z lekami przeciwbakteryjnymi w leczeniu bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych,⁴⁶ gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych,⁴⁷ i pneumocystozowego zapalenia płuc u pacjentów chorujących na AIDS.⁴⁸ W niektórych sytuacjach, aby leczenie zakażenia było skuteczne, wskazane jest chwilowe przerwanie lub zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych, jak w przypadku zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu lub pacjentów z chorobami reumatologicznymi. W przypadku długo utrzymującej się neutropenii, gdy rozwinęła się inwazyjna choroba grzybicza, stosuje się czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). U pacjentów leczonych z powodu martwiczego zapalenia powięzi wywołanego paciorkowcami z grupy A poza leczeniem przeciwbakteryjnym i chirurgicznym opracowaniem można podawać dożylnie immunoglobuliny, które neutralizują toksyny wytwarzane przez bakterie.⁴⁹ W leczeniu zapalenia jelit wywołanego *Clostridium difficile* w celu rekonstrukcji prawidłowej flory bakteryjnej zaburzonej w wyniku podawania leków przeciwbakteryjnych stosuje się czasami probiotyki (np. z rodzaju *Lactobacillus* i *Saccharomyces*).⁵⁰ Niektóre z tych sposobów postępowania nie mają silnego poparcia w postaci dowodów naukowych, ale są często zalecane przez specjalistów w oparciu o doświadczenie kliniczne.

Rozsądne stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych Uwzględnienie kosztu przy wyborze leku przeciwdrobnoustrojowego i polityka antybiotykowa

Koszt stosowania leku przeciwdrobnoustrojowego zależy od wielu czynników; poza ceną leku należy uwzględnić koszty jego podawania, koszty przedłużonej hospitalizacji jako następstwa działań niepożądanych, koszty monitorowania stężeń w surowicy i skuteczności klinicznej. Jedną ze strategii, która może znacznie zmniejszyć koszty, jest przejście z terapii dożylnych na doustną, która jest znacznie tańsza, powoduje mniej działań niepożądanych i wiąże się z krótszym pobytem pacjenta w szpitalu.⁵¹ Nawet jeśli koszt zakupu preparatu doustnego jest wyższy niż odpowiednika do podawania parenteralnego, skrócenie pobytu w szpitalu może wpłynąć na obniżenie całkowitych kosztów leczenia. Wykazano to w przypadku doustnego linezolidu w porównaniu do dożylnie podawanej wankomycyny w sytuacji powikłanego zakażenia skóry i tkanki podskórnej wywołanego gronkowcem złocistym opornym na metycylinę (MRSA).^{52,53}

Uwzględnienie kosztu przy wyborze i kontynuacji właściwego leczenia przeciwbakteryjnego w szpitalach jest częścią szerszej pojętych działań określanymi jako polityka antybiotykowa (*antibiotic stewardship*). Programy zarządzania antybiotykami mają na celu „optymalizację wyboru leków przeciwbakteryjnych, dawkowania, wyboru drogi podania i czasu leczenia, tak aby zmaksymalizować szanse na wyleczenie lub zapobiec zakażeniom, jednocześnie ograniczając występowanie niezamierzonych

następstw, takich jak rozwój oporności, działania niepożądane i nieuzasadniony wzrost kosztów”.⁵⁴ Te programy zwykle są koordynowane przez zespół lekarzy leczących zakażenia i farmaceutów, często wykorzystywane jest w tym celu oprogramowanie komputerowe. Niektóre ze składowych tych programów to: prospektywna kontrola ocena terapii ordynowanych przez lekarzy, ograniczenia w akceptowaniu drogich terapii, edukacja, stosowanie terapii zgodnie z wytycznymi, ograniczanie terapii i kiedy jest to możliwe przejście z leczenia dożylnego na doustne.⁵⁴ Lekarze powinni znać i stosować te programy.

Zapobieganie rozwojowi oporności na antybiotyki

Najważniejszą przyczyną rozwoju oporności na leki w warunkach szpitalnych i pozaszpitalnych jest powszechne i często nieuzasadnione stosowanie leków przeciwbakteryjnych. Wykazano, że najczęstszym czynnikiem ryzyka rozwoju pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego wywołanych przez oporny na leki szczep *S. pneumoniae* jest wcześniejsza ekspozycja na leki przeciwbakteryjne.⁵⁵ Nie powinno to dziwić, ponieważ ostre zakażenia górnych dróg oddechowych stanowią najczęstszy powód przepisywania leków przeciwbakteryjnych,⁵⁶ a większość z tych leków jest zlecała w sytuacjach, w których nie ma wskazań do takiego leczenia.⁵⁷ Stosując leki przeciwbakteryjne rozsądnie, można zapobiec rozwojowi oporności lub ją opóźnić. Należy unikać stosowania leków przeciwbakteryjnych w leczeniu pozaszpitalnych zakażeń górnych dróg oddechowych, które w przeważającej większości mają podłoże wirusowe; jeśli to możliwe stosować leki przeciwbakteryjne o wąskim spektrum działania i przez jak najkrótszy okres zapewniający ich skuteczność w określonym zespole chorobowym. W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzą szybkie i dokładne testy diagnostyczne służące wykrywaniu patogenów wirusowych układu oddechowego z możliwością rozróżnienia pomiędzy zakażeniami wirusowymi i bakteryjnymi. Należy do nich oznaczanie stężeń prokalcytoniny i badania metodą PCR. Nie są one jeszcze dostępne powszechnie w praktyce klinicznej, ale mogą ograniczyć stosowanie leków przeciwbakteryjnych w klinicznych zespołach spowodowanych zakażeniami wirusami.

Najczęstsze przykłady niewłaściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych

Poniżej omówiono niektóre typowe sytuacje, w których leczenie przeciwbakteryjne jest niewłaściwe i nie powinno się go stosować.⁶

Przedłużone empiryczne leczenie przeciwbakteryjne bez widocznych dowodów na istnienie zakażenia. Jednym z najczęściej popełnianych błędów w leczeniu przeciwbakteryjnym jest dodawanie lub zmiana leku przeciwbakteryjnego, gdy dotychczas zastosowane leki przeciwinfekcyjne nie były skuteczne, nawet jeśli nie ma wyraźnych dowodów przemawiających za zakażeniem. Wiele zespołów niezakaźnych, zapalnych lub nowotworowych może przebiegać z objawami, które przypominają chorobę zakaźną, np. choroba Stilla u dorosłych i inne

choroby tkanki łącznej, które objawiają się wysoką gorączką; gorączka wywołana przyjmowanymi lekami; gorączka w przebiegu zatorowości płucnej; chłoniaki; ziarniniak Wegenera, który może przebiegać z gorączką (obecnością w płucach guzków z rozpadem) i nawracającym zapaleniem zatok.

Stosowanie leczenia przeciwbakteryjnego, gdy wynik posiewu jest dodatni, ale nie występują objawy choroby. W pewnych populacjach często obserwuje się kolonizację potencjalnie patogennymi mikroorganizmami bez objawów choroby (np. kolonizacja układu moczowego u kobiet w podeszłym wieku lub w przypadku założenia cewnika do pęcherza moczowego, kolonizacja rurki dotchawiczej u pacjentów pozostających na wspomaganym oddechu, kolonizacja niegojących się ran). Odpowiednie postępowanie w tych sytuacjach polega na pobraniu z tych miejsc materiału na posiew tylko wtedy, gdy istnieje wskazanie, i unikanie leczenia w przypadku braku podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych (np. bezobjawowa bakteriuria).

Brak deeskalacji leczenia przeciwbakteryjnego po identyfikacji patogenu. Początkowa terapia często ma charakter empiryczny i opiera się na podawaniu leków przeciwbakteryjnych o szerokim spektrum działania do czasu, aż uzyska się wynik posiewu lub wykona inne badania umożliwiające określenie etiologii zakażenia. Po uzyskaniu wyniku posiewu i antybiogramu powinno się wybrać antybiotyk o najwęższym spektrum działania i kontynuować terapię. Jednak często tak się nie dzieje, szczególnie wtedy, gdy stan pacjenta poprawia się po zastosowaniu terapii empirycznej, a lekarz uważa, że z powodów psychologicznych nie powinien zmienić leczenia, które powoduje poprawę kliniczną u pacjenta.

Przedłużająca się profilaktyka. W określonych sytuacjach wskazane jest profilaktyczne stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych (np. profilaktyka przez zabiegami chirurgicznym). Większość wytycznych zaleca podanie tylko jednej dawki leku przeciwbakteryjnego. Długotrwała profilaktyka stanowi prostą drogę do rozwoju oporności na leki. Nie ma np. dowodów klinicznych na konieczność długotrwałej pro-

filaktyki przeciwbakteryjnej stosowanej aż do czasu usunięcia drenów chirurgicznych.

Zbyt częste stosowanie niektórych leków przeciwdrobnoustrojowych. Częste stosowanie pewnych leków lub grup leków w warunkach szpitalnych lub pozaszpitalnych może spowodować rozwój oporności mikroorganizmów na te leki. Zbyt częste stosowanie fluorochinolonów w ostatnim dziesięcioleciu może być np. odpowiedzialne za rozwój epidemii opornego na fluorochinolony szczepu *C. difficile*,⁵⁸ najczęstszej przyczyny wewnątrzszpitalnej biegunki zakaźnej. Częste ostatnio stosowanie lewofloksacynu w początkowym leczeniu zakażeń układu moczowego jako następstwo zmian polityki jednej z instytucji spowodowało szybki wzrost oporności na fluorochinolony szczepów *E. coli* w moczu u pacjentów leczonych w tej instytucji.⁵⁹ Z tego powodu osoby odpowiedzialne za tworzenie zasad polityki antybiotykowej powinny zalecać lekarzom, aby unikali przepisywania leków przeciwbakteryjnych należących tylko do jednej grupy.

Podsumowanie

Właściwe stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych powinno obejmować ustalenie dokładnego rozpoznania, określenie, czy leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest zasadne i jak długo powinno trwać, określenie optymalnego sposobu dawkowania leków z różnych grup zapewniającego ich aktywność przeciwdrobnoustrojową, dopasowanie leczenia do cech gospodarza, stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych o możliwie najwęższym spektrum działania i przez jak najkrótszy czas oraz zamiana tak szybko jak to możliwe parenteralnego stosowania leków na doustne. Wielokierunkowe leczenie zakażeń obejmuje niekiedy interwencje bez użycia leków przeciwdrobnoustrojowych (np. drenaż ropnia), które w niektórych przypadkach są tak samo ważne, a nawet ważniejsze niż stosowanie leków.

Adres do korespondencji: Randall S. Edson, MD, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: edson.randall@mayo.edu

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

1. ISDA, Infectious Diseases Society of America Web site. Standards, practice guidelines, and statements developed and/or endorsed by ISDA. <http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=9088>. Accessed December 16, 2010.
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(suppl 2):S27-S72.
3. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-155.
4. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115(2):462-474.
5. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267-1284.
6. Thompson RL, Wright AJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1998;73(10):995-1006.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute Web site. http://www.clsi.org/AM/Template.cfm?Section=About_CLSI. Accessed December 16, 2010.
8. Pillai SK, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr. Section E: anti-infective therapy: principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 1. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
9. Drusano GL. Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;74:235-248.
10. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. *Circulation* 2005;111(23):e394-e434.
11. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18(3):451-465, vii.
12. Micromedex Healthcare Series [Internet database]. Updated periodically ed. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. <http://www.micromedex.com/products/hcs/>. Accessed December 16, 2010.
13. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, eds. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2010. 40th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc; 2010.

14. Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1111-1118.
15. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(11):978-985.
16. Czock D, Rasche FM. Dose adjustment of ciprofloxacin in renal failure: reduce the dose or prolong the administration interval? *Eur J Med Res* 2005;10(4):145-148.
17. Wagenlehner FM, Naber KG. Fluoroquinolone antimicrobial agents in the treatment of prostatitis and recurrent urinary tract infections in men. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7(1):9-16.
18. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, et al. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis*. 2005;191(12):2149-2152.
19. Tice AD, Rehm SJ, Dalovio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1651-1672.
20. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(suppl 1):35S-43S.
21. Barclay ML, Begg EJ. Aminoglycoside toxicity and relation to dose regimen. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994;13(4):207-234.
22. Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38(4):521-528.
23. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(1):82-98.
24. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):201-211.
25. Milo G, Katchman EA, Paul M, et al. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004682.
26. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37(6):752-760.
27. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290(19):2588-2598.
28. Bruns AH, Oosterheert JJ, El Moussaoui R, et al. Pneumonia recovery: discrepancies in perspectives of the radiologist, physician and patient. *J Gen Intern Med*. 2010;25(3):203-206.
29. Bennett JW, Murray CK, Holmes RL, et al. Diminished vancomycin and daptomycin susceptibility during prolonged bacteremia with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(4):437-440.
30. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, et al. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008;47(6):735-743.
31. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? an evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285(19):2498-2505.
32. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, et al. Penicillin skin testing in patients with a history of beta-lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(4):355-359.
33. Harris AD, Sauberman L, Kabbash L, et al. Penicillin skin testing: a way to optimize antibiotic utilization. *Am J Med* 1999;107(2):166-168.
34. Raja AS, Lindsell CJ, Bernstein JA, et al. The use of penicillin skin testing to assess the prevalence of penicillin allergy in an emergency department setting. *Ann Emerg Med* 2009;54(1):72-77.
35. Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, et al. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* 1994;176(8):2137-2142.
36. Anderl JN, Franklin MJ, Stewart PS. Role of antibiotic penetration limitation in Klebsiella pneumoniae biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(7):1818-1824.
37. Lynch AS, Robertson GT. Bacterial and fungal biofilm infections. *Annu Rev Med* 2008;59:415-428.
38. Zheng Z, Stewart PS. Penetration of rifampin through *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):900-903.
39. Singh R, Ray P, Das A, et al. Penetration of antibiotics through *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(9):1955-1958.
40. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE; Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279(19):1537-1541.
41. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1706-1715.
42. Buskin SE, Newcomer LM, Koutsky LA, et al. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis on bacterial illness, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and death in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20(2):201-206.
43. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116(15):1736-1754.
44. Fleisher GR. The management of bite wounds. *N Engl J Med* 1999;340(2):138-140.
45. Antibiotic prophylaxis for penetrating brain injury. *J Trauma* 2001;51(2,suppl):S34-S40.
46. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(3):139-143.
47. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351(17):1741-1751.
48. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1990;323(21):1444-1450.
49. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al; The Canadian Streptococcal Study Group. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 1999;28(4):800-807.
50. McFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe* 2009;15(6):274-280.
51. Amodio-Groton M, Madu A, Madu CN, et al. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: a pharmacoeconomic analysis. *Ann Pharmacother* 1996;30(6):596-602.
52. McCollum M, Rhew DC, Parodi S. Cost analysis of switching from i.v. vancomycin to p.o. linezolid for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus* species. *Clin Ther* 2003;25(12):3173-3189.
53. McCollum M, Sorensen SV, Liu LZ. A comparison of costs and hospital length of stay associated with intravenous/oral linezolid or intravenous vancomycin treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by suspected or confirmed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly US patients. *Clin Ther* 2007;29(3):469-477.
54. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):159-177.
55. Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics* 1999;103(3):E28.
56. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995;273(3):214-219.
57. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):757-762.
58. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1254-1260.
59. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med* 2008;121(10):876-884.

Komentarz:**prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz****Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków**

Jednym z najpoważniejszych obecnie problemów i wyzwań w leczeniu zakażeń jest oporność drobnoustrojów na antybiotyki powodująca coraz większe ograniczenia w wyborze skutecznych leków. Zjawisko to dotyczy przede wszystkim patogenów bakteryjnych, bowiem to wobec nich opracowano zdecydowaną większość antybiotyków. Ponadto, stanowią one najczęstszą etiologię zakażeń zarówno szpitalnych, jak i pozaszpitalnych. Zjawisko oporności, wprawdzie w nierównym stopniu, dotyczy wszystkich antybiotyków, nawet tych ostatnio wprowadzonych, i obserwowane jest u najważniejszych bakteryjnych czynników etiologicznych zakażeń człowieka. Na tę niekorzystną sytuację nakłada się brak nowych skutecznych leków, a także zaniechanie przez największe koncerny farmaceutyczne badań nad nowymi związkami przeciwbakteryjnymi.

Antybiotykooporność, ze względu na rozmiar zjawiska, stała się problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Wiele instytucji, w tym Komisja Europejska, zaleciło szereg działań zmierzających do ograniczenia rozprzestrzeniania się antybiotykoopornych drobnoustrojów. Najważniejsze z nich to racjonalizacja stosowania antybiotyków poprzez tworzenie rekomendacji zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM – *evidence-based medicine*) i uwzględnianie danych z ciągłego monitorowania lekooporności u kluczowych patogenów człowieka i zużycia leków przeciwdrobnoustrojowych. Te działania muszą być wsparte przez restrykcyjne programy kontroli zakażeń. Niezbędne jest ponadto poszukiwanie nowych skutecznych leków, szczepionek i strategii terapeutycznych.

Przedstawiony artykuł na temat zasad leczenia przeciwdrobnoustrojowego wpisuje się w tę nadzwyczaj aktualną tematykę. Podejmuje nieomal wszystkie zagadnienia dotyczące racjonalnej terapii zakażeń, zwłaszcza bakteryjnych. Publikacje o podobnej tematyce ukazywały się w medycznej literaturze polskiej od wielu lat, ale omawiane opracowanie jest wyjątkowo kompleksowe i uwzględnia cechy zarówno pacjenta, leku, jak i drobnoustroju. Jest to niezwykle ważne, bowiem od cech, zresztą ciągle zmieniających się, tych trzech „graczy” zależy sukces terapeutyczny. Konieczne jest więc ciągłe aktualizowanie zasad racjonalnej terapii zakażeń.

Szczególnie cieszy mnie, że autorzy artykułu podkreślają wagę terapii celowanej, najbardziej skutecznej i najtańszej – zarówno pod względem ekonomicznym, jak i wysokości „kosztów” epidemiologicznych. Lek o działaniu skierowanym swoiście na znany czynnik etiologiczny, zwłaszcza o wąskim

spektrum działania, w mniejszym stopniu zaburza florę bakteryjną pacjenta, powoduje mniejsze zagrożenie powstaniem oporności na antybiotyki, a także w mniejszym stopniu selekcjonuje odporne szczepy bakteryjne. Aby jednak móc prowadzić taką terapię, niezbędne jest pobieranie od chorych z poważnym podejrzeniem zakażenia materiału na badanie mikrobiologiczne. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów hospitalizowanych, zwłaszcza z ciężkimi zakażeniami. Wyniki badań mikrobiologicznych stanowią niezastąpione źródło wiedzy koniecznej do prowadzenia racjonalnej terapii u indywidualnego pacjenta, ale także składają się na dane pozwalające stosować optymalne leczenie empiryczne. Należy pamiętać, że racjonalna terapia musi wykorzystywać lokalne dane na temat czynników etiologicznych, a zwłaszcza ich wzorów lekooporności. Z tego powodu wiele przykładów przedstawionych w załączonej publikacji nie jest adekwatnych do polskiej sytuacji epidemiologicznej i wynikających z niej krajowych rekomendacji leczniczych. Ważną i wysoce zalecaną dla lekarzy praktyką jest omawianie wyników badania, a zwłaszcza interpretacji antybiogramu, ze specjalistą mikrobiologiem (najlepiej lekarzem). Jest to absolutnie nieodzowne w przypadku wyhodowania drobnoustroju wielolekoopornego, a także w przypadku niepowodzenia terapii I rzutu. Niestety, takie praktyki nie są częste w polskich szpitalach, co oczywiście powoduje dużą liczbę niepowodzeń i skuteczne rozprzestrzenianie się opornych szczepów.

Trudno się do końca zgodzić z autorami artykułu, że zakażenia szpitalne u chorych z czynnikami ryzyka są zazwyczaj wywołane przez szczepy wielooporne. Sytuacja epidemiologiczna różni się między szpitalami i w dużej mierze zależy od jakości programów kontroli zakażeń, polityki antybiotykowej (*antibiotic stewardship*) i wykorzystania diagnostyki mikrobiologicznej. I tak, dla przykładu są w Polsce szpitale, w których MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) stanowią kilka procent w populacji *Staphylococcus aureus*, a są takie, w których sięgają >50%. W pierwszym przypadku w terapii empirycznej można zastosować kloksacylinę, w drugim trzeba sięgnąć po glikopeptyd.

Autorzy artykułu podają znakomity przykład sytuacji, gdy przydatne jest badanie mikrobiologiczne. Bakteryjne zapalenie opon poza okresem noworodkowym i wczesnym niemowlęcym wywołują najczęściej meningokoki i pneumokoki. Leczenie empiryczne obejmuje więc podanie cefalosporyny III generacji (ceftriakson) z wankomycyną. Taka strategia obowiązuje także w Polsce ze względu na narastającą oporność pneumokoków na cefalosporyny III generacji. Gdy jednak uzyskamy informację, często już na podstawie preparatu bezpośredniego z płynu mózgowo-rdzeniowego, barwionego metodą Grama, że czynnikiem sprawczym są meningokoki, odstawiamy wankomycynę, która nie działa na te bakterie,

i przechodzimy na leczenie penicyliną, ponieważ do tej pory nie wyizolowano w Polsce *Neisseria meningitidis* odpornej na penicylinę. Natomiast jeśli etiologię stanowią pneumokoki, to ze względu na wysoki odsetek opornych szczepów (i to często na wiele leków) zawężenie terapii musi opierać się na wynikach antybiogramu.

Autorzy nie tylko odwołują się do amerykańskich rekomendacji terapeutycznych, które w wielu przypadkach są niezgodne z polskimi zaleceniami, ale także do nieobowiązujących w UE zaleceń diagnostycznych i interpretacji antybiogramów.

Wyczerpująca jest część odnosząca się do działania synergicznego leków przeciwbakteryjnych, działania bakteriobójczego v. bakteriostatycznego, a także czynników ryzyka występujących u pacjentów i ich znaczenia w wyborze antybiotykoterapii. Warto podkreślić, że szczegółowo omówiono też zależności między cechami farmakodynamicznymi antybiotyków a ich dawkowaniem, co pozwala zrozumieć, dlaczego niektóre antybiotyki musimy podawać kilka razy na dobę, a inne tylko 1-2 razy. Natomiast w części poświęconej farmakokinetyce wyjaśniono, dlaczego niektóre antybiotyki nie mogą być stosowane we wszystkich wskazaniach. Zaznaczono, że sukces terapeutyczny zależy w dużym stopniu od stężenia osiąganego w miejscu toczącego się zakażenia, oczywiście tylko wtedy, jeśli drobnoustroj jest wrażliwy na dany antybiotyk, a układ immunologiczny pacjenta – na tyle sprawny, że angażuje się w walkę z zakażeniem.

W Polsce zbyt rzadko przechodzi się z terapii dożylną na tańszą i obciążoną mniejszą liczbą powikłań terapię doustną, i ten problem został również szeroko omówiony w artykule, podobnie jak zagadnienie monitorowania stężeń antybiotyków, które mają wąski indeks terapeutyczny (np. wankomycyna, aminoglikozydy). W Polsce nie jest to postępowaniem rutynowym mimo dostępności szybkich testów.

Autorzy omówili też specyfikę stosowania antybiotyków w różnych sytuacjach klinicznych, a także w profilaktyce okołoperacyjnej, która w Polsce zazwyczaj trwa zbyt długo i prowadzona jest często niepotrzebnie lekami o szerokim spektrum działania. Czas trwania antybiotykoterapii umożliwiające uzyskanie najlepszego efektu terapeutycznego dla wielu postaci zakażeń nie jest do końca zdefiniowany i w dużej

mierze zależy od czynnika etiologicznego. I tak np. w meningokokowym zapaleniu opon mózgowo rdzeniowych wystarczy 7-dniowa terapia, podczas gdy w zapaleniu powodowanym przez pałeczki *Listeria monocytogenes* leczenie musi trwać 21 dni. W Polsce obserwuje się tendencję do nadmiernego wydłużania czasu leczenia antybiotykami. Zazwyczaj powinno się odstawić antybiotyk po 2-3 dniach od ustąpienia objawów klinicznych.

Interesującą i dość wyczerpującą częścią artykułu jest omówienie działań niepożądanych antybiotykoterapii, ale brakło w niej dwóch istotnych, szczególnie aktualnych działań niepożądanych, czyli tzw. biegunki poantybiotykowej związanej z *Clostridium difficile* i wytwarzanymi przez ten drobnoustroj toksynami oraz selekcji i rozprzestrzeniania się wieloopornych klonów bakteryjnych. Wprawdzie zakażenie *C. difficile* jest wymienione w artykule, ale tylko jako powikłanie leczenia fluorochinolonami, które są jednym z głównych motorów powstawania i szerzenia się oporności, podczas gdy praktycznie wszystkie antybiotyki są w stanie wywołać tego rodzaju biegunkę.

Ostatnia część opracowania poświęcona jest sytuacjom niewłaściwego stosowania antybiotyków. W tym wypadku należy przede wszystkim zwrócić uwagę na nagminne w Polsce leczenie nosicielstwa nosowego i gardłowego przede wszystkim gronkowca złocistego, pneumokoków, pałeczek hemofilnych, pałeczek jelitowych. To właśnie w tych sytuacjach podanie antybiotyku jest wysoce niewłaściwe, bowiem drobnoustroje te nie są odpowiedzialne za zakażenia w tych regionach, a wyizolowanie ich z nosa bądź gardła nie pozwala uznać ich za czynniki etiologiczne zakażeń ani dolnych, ani górnych dróg oddechowych. Jest to wyrzucanie pieniędzy na niepotrzebną diagnostykę, a „leczenie” wyniku antybiotykami powoduje jedynie powstawanie i rozprzestrzenianie opornych patogenów, a także zwiększanie puli genów oporności wśród flory saprofitycznej, no i oczywiście narażanie pacjenta na działania niepożądane leków. Odnosi się to do wielu innych wymazów w kierunku nosicielstwa.

Na zakończenie należy podkreślić, że przedstawiony artykuł jest kompleksowym opracowaniem zasad leczenia antybiotykami i powinien stanowić obowiązkową lekturę każdego lekarza.