

UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
MEDYCZNE CENTRUM KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO



DRP (DRUG RELATED PROBLEMS) W ANTYBIOTYKOTERAPII

DOROTA BOGUSZ

*Praca w ramach specjalizacji klinicznej
pod nadzorem mgr farm. Magdaleny Wieczorek*

CIESZYN 2024

1. CEL PRACY

2. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

2.1. Antybiotyki β -laktamowe

2.1.1. Penicyliny

2.1.2. Cefalosporyny

2.1.3. Karbapenemy

2.2. Aminoglikozydy

2.3. Tetracykliny

2.4. Glicylcykliny

2.5. Makrolidy i ketolidy

2.6. Linkozamidy

2.7. Oksazolidynony

2.8.1. Glikopeptydy

2.8.2. Lipoglikopeptydy

2.8.3. Cykliczne lipopeptydy

2.9. Fluorochinolony

3. ANALIZA FARMAKOTERAPII PRZECIWBAKTERYJNEJ

4. WNIOSKI

5. PIŚMIENNICTWO

WYKAZ SKRÓTÓW:

AME – enzymy modyfikujące aminoglikozydy

AUC – wielkość pola pod krzywą obrazującą stężenie leku w czasie

AUC/MIC – stosunek wielkości pola pod krzywą AUC do wartości MIC drobnoustroju

BLNAR – szczepy β -laktamazo(-) ampicylinooporne (dotyczy *Haemophilus influenzae*)

C_{max} – stężenie maksymalne leku w surowicy

CoNS – gronkowiec koagulazo(-)

DRP – problemy lekowe w antybiotykoterapii

EMRSA – epidemiczne szczepy metycylinoopornego gronkowca złocistego

ESBL – β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym

MBL – metalo- β -laktamaza

MDR – szczep wielooporny

MIC – minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii

MBC – minimalne stężenie bakteriobójcze

MRCoNS – gronkowiec koagulazo(-) oporny na metycylinę

MRSA – metycylinooporny gronkowiec złocisty

MSSA – metycylinowrażliwy gronkowiec złocisty

PAE – efekt poantybiotykowy

PDR – szczepy oporne na wszystkie antybiotyki

T>MIC – czas utrzymywania się stężenia antybiotyku powyżej wartości MIC

VISA – gronkowiec złocisty o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę

VRSA – gronkowiec złocisty oporny na wankomycynę

1. CEL PRACY

Celem szpitalnej strategii polityki antybiotykowej jest zmniejszenie liczby zakażeń, a zatem ochrona chorych przez zmniejszenie odsetka szczepów lekoopornych. Właściwa polityka antybiotykowa polega między innymi na zmniejszeniu zużycia antybiotyków przez ograniczenie ich stosowania tylko w leczeniu udowodnionych zakażeń, stosowaniu leków o różnych mechanizmach działania przeciwbakteryjnego i rezygnacji z preferencji stosowania jednej grupy antybiotyków. W ciężkich postaciach zakażeń stosuje się maksymalne, dopuszczalne do stosowania dawki leków. Dobór antybiotyków w empirii powinien być dostosowany do aktualnej wrażliwości bakterii (zgodnie z mapą mikrobiologiczną każdego oddziału). Dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta, aby osiągnąć właściwe parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne („okno terapeutyczne”), szczególnie należy zwrócić uwagę na zbyt niskie dawki oraz stosowanie dawki uderzeniowej, gdy jest ona wymagana. Skrócenie czasu leczenia zmniejsza liczbę działań niepożądanych oraz mniejsze zaburzenie mikrobiomu gospodarza.

Obok aspektów bezpieczeństwa farmakoterapii równie ważnym zagadnieniem jest skuteczność stosowanych leków. Ta sama dawka może być skuteczna leczniczo u jednego pacjenta, u innego zaś nie obserwuje się spodziewanego czasu bądź siły działania farmakologicznego. Odmienne reakcje różnych osób na ten sam lek podany w tej samej dawce mogą być spowodowane przez wiele czynników, zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych, które modyfikują działanie i losy leków w organizmie. Przykładem antybiotyku, który wymaga szczególnej ostrożności w stosowaniu jest między innymi wankomycyna. Jej stężenie we krwi jest monitorowane w Szpitalu Śląskim w Cieszynie.

Niniejsza praca przedstawia wyniki retrospektywnej analizy antybiotykoterapii pacjentów hospitalizowanych w Szpitalu Śląskim w Cieszynie dokonane przez farmaceutę wraz z przykładami błędów lekowych w tym zakresie. Włączenie farmaceuty w proces podejmowania decyzji o wyborze leku przeciwbakteryjnego wraz z jego prawidłowym dawkowaniem, zwłaszcza w terapii empirycznej, pozwoliłoby na uniknięcie większości z nich.

2. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

Przedstawienie ogólnego podziału niektórych preparatów stosowanych w Szpitalu Śląskim w Cieszynie o działaniu przeciwbakteryjnym.

2.1. ANTYBIOTYKI B-LAKTAMOWE

Działają bakteriobójczo, a skuteczność ich zależy od parametru $T > MIC$, czyli od czasu (T) utrzymywania się w ognisku zakażenia stężenia powyżej wartości stężenia hamującego (MIC). Są to związki hydrofilowe, mają małą objętość dystrybucji, a eliminują się głównie przez nerki. Mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Najbardziej aktywne są w stosunku do młodych, dzielących się komórek, a więc w ostrym zakażeniu. Działają na bakterie Gram(+) i Gram(-), jednak barierę stanowi błona zewnętrzna (u niektórych bakterii), przez którą lek przedostaje się z wykorzystaniem kanałów purynowych.

Dzieli się na:

I penicyliny

II cefalosproyny

III monobaktamy (Aztreonam)

IV karbapenemy

Przerwanie pierścienia B-laktamowego wchodzącego w budowę tej grupy przez działanie B- laktamaz wytwarzanych przez szczepy odporne [częściej u Gram(-)], prowadzi do utraty działania przeciwbakteryjnego. Najczęstsze inhibitory B-laktamowe to: kwas klawulanowy, sulbaktam, tazobaktam i nowe o innej budowie – awibaktam.

Zwiększenie skuteczności tych antybiotyków można osiągnąć przez: częstsze infuzje, wlew przedłużony lub ciągły. W terapii skojarzonej łączy się je z aminoglikozydami.

2.1.1. PENICYLINY:

a) Naturalne – penicylina krystaliczna (benzylowa)

b) Półsyntetyczne – Ampicylina, Amoksycylina, Piperacylina

c) Izoksazolinowe – Kloksacylina, Oksacylina (są odporne na penicylinazę gronkowcową)

Mają małą toksyczność narządową, znakomity efekt bakteriobójczy i dobrą penetrację do tkanek w stanie zapalnym. Z wad należy wymienić wrażliwość na B-laktamazy, szybką eliminację, dlatego należy często ją dawkować.

Spektrum działania:

Penicylina benzylowa:

- paciorkowce (*Streptococcus*),
- gronkowce metycylinowrażliwe (MSSA),
- dwoinki Gram(-) (*Neisseria meningitidis* i *N. gonorrhoeae*),
- krętki (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*)
- beztlenowce (*Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* i inne

Ampicylina/Amoksycylina:

- *Listeria monocytogenes*,
- *Haemophilus influenzae*
- Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp.,

Piperacylina:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- pałeczki Enterobacteriaceae

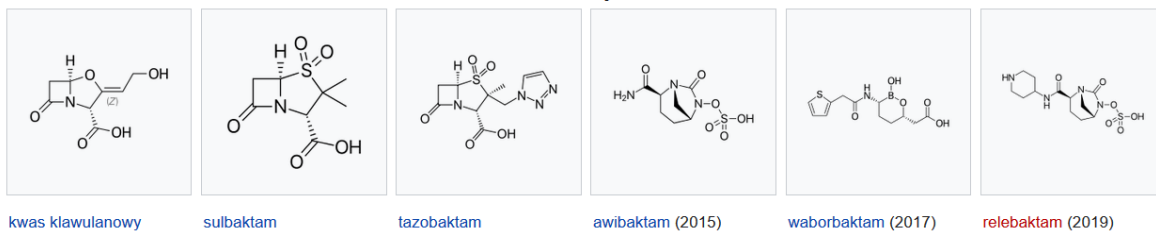
Kloksacylina:

- gronkowce metycylinowrażliwe (MSSA)
- paciorkowce

Inhibitory β -laktamazy naturalne lub syntetyczne związki chemiczne, stosowane w celu zapobiegania oporności na antybiotyki wynikającej z obecności w komórce bakteryjnej β -laktamaz. Związki te są zbliżone budową chemiczną do antybiotyków β -laktamowych, mogą zatem łączyć się z β -laktamazami i dezaktywować je.

Inhibitory β -laktamazy to: kwas klawulanowy, sulbaktam, tazobaktam oraz nowoczesne: relebaktam, awibaktam, waborbaktam

Inhibitory beta-laktamaz



2.1.2. CEFALOSPORYNY

a) I generacji – Cefazolina

Spektrum działania

- ziarenkowce Gram (+) (*Streptococcus*, *Staphylococcus*)
- pałeczki Gram (-) (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*)

Nie penetrują do ośrodkowego układu nerwowego. Zastosowanie ma w profilaktyce w chirurgii oraz w zakażeniach układu moczowego.

b) II generacji – Cefuroksym

- ziarenkowce Gram(+) i Gram(-)
- pałeczki Gram (-)

Wskazania są podobne do cefalosporyn I generacji.

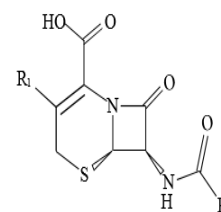
c) III generacji – Ceftriakson, Cefotaksym, Ceftazydym

- ziarenkowce Gram(+) (poza ceftazydymem)
- pałeczki Gram(-)

Pozostałe generacje (III, IV i V) stosujemy w ciężkich zakażeniach OUN, skóry i tkanek miękkich, zapaleniu płuc, układu moczowego oraz w sepsie.

d) IV generacji – Cefepim

Spektrum działania jest podobne do cefalosporyn III generacji, przy czym cefepim jest aktywny wobec



szczepów wytwarzających chromosomalne cefalosporynazy.

d) V generacji – Ceftarolina

Aktywność wobec MRSA, VISA, VRSA i pałeczek Gram(-) ESBL(-), brak aktywności wobec beztlenowców i *Pseudomonas aeruginosa*. Aktywne również wobec szczepów opornych na linezolid

lub daptomycynę.

Wspólną cechą jest brak aktywności do enterokoków, metycylinoopornych gronkowców (MRSA), pałeczek Gram (+) z gatunku *Listeria monocytogenes* i Gram(-) pałeczek beztlenowych.

Preparatem skojarzonym się Zavancefta, czyli ceftazydym + awibaktam. Dzięki temu połączeniu obniża się wartość MIC wobec pałeczek Gram(-) z rodziny Enterobacteriaceae. Aktywny jest też dla *Pseudomonas aeruginosa*.

2.1.3. KARBAPENEMY

Do tej grupy zaliczamy imipenem i meropenem. Czas $T > MIC$ powyżej 20% ma działanie bakteriostatyczne a powyżej 40% bakteriobójcze. Penetracja tych antybiotyków do ośrodkowego układu nerwowego jest zmienna i zależy od stanu zapalnego opon, czyli penetruje bardziej, gdy taki stan jest.

Jest to grupa leków o najszerszym spektrum działania. Generalnie uważa się, że imipenem ma większą aktywność wobec bakterii Gram(+), a meropenem wobec Gram(-). Jednak w spektrum karbapenemów nie mieszczą się między innymi: MRSA (metycylinooporne gronkowce złociste), MRCoNS (metycylinooporne gronkowce skórne), *Enterococcus faecium*, *Chlamydia* sp. i *Mycoplasma* sp.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa selekcji szczepów opornych (zwłaszcza wśród *Pseudomonas aeruginosa*), karbapenemy mogą być kojarzone z aminoglikozydami. Natomiast w zakażeniach spowodowanych gronkowcami najlepiej łączyć z kloksacyliną lub linezolidem. Natomiast nie należy łączyć ich z fluorochinolonami (cyprofloksacyną).

2.2. AMINOGLIKOZYDY

Jako jedyne działają bakteriobójczo przez blokowanie syntezy białka (łączą się z podjednostką 30S rybosomu). Efekt działania zależy od stężenia aminoglikozydu w środowisku bakterii (C_{max}/MIC). Nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego, a przez skórę słabo. Występują w formie iniekcyjnej, domięśniowej i wziewnej. Bardzo źle przenikają do OUN, kości, do płuc jedynie 20%, natomiast dobrze do stawów i narządów. Są hydrofilne, a farmakokinetyka jest odmienna dla: noworodków, osób wyniszczonych, oparzonych lub z wadami serca (duża objętość dystrybucji), u osób otyłych jest mniejsza V_d , osoby gorączkujące mają zwiększoną filtrację, a osoby starsze mniejszy klirens nerkowy. Oto- i nefrotoksyczne działanie ma związek nie z jednorazową dawką antybiotyku, lecz z całkowitą ilością leku w organizmie. Zatem istotny jest czas leczenia (3-5 dni) przy pojedynczych dużych dawkach aminoglikozydów. Zalecana jest terapia monitorowania.

Dzieli się na:

a) Naturalne – streptomycyna, neomycyna, gentamycyna, tobramycyna

b) Półsyntetyczne – amikacyna

Spektrum działania:

- tlenowe bakterie Gram(-) - Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Acinetobacter i prątki gruźlicy

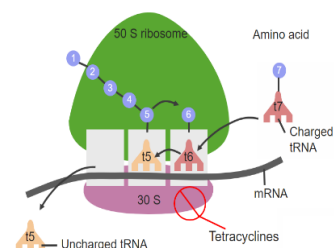
- Gram(+) tylko w skojarzeniu z B-laktamami.

Wskazaniami klinicznymi jest między innymi: bakteryjne zapalenie wsierdza, płuc, sepsa, zakażenia dolnych dróg oddechowych (w formie wziewnej przy mukowiscydozie), układu moczowego. W zakażeniach z udziałem beztlenowców należy tą grupę leków łączyć z metronidazolem lub klindamycyną.

2.3. TETRACYKLINY

Doksycyklina i tetracyklina.

Są to naturalne i półsyntetyczne związki działające bakteriostatycznie, a mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy. Aktualnie



antybiotyki te są rzadziej używane ze względu na wysoką liczbę szczepów lekoopornych. Stosowane są natomiast częściej w boreliozie, trądziku młodzieńczym, eradykacji *Helicobacter pylori* lub alternatywnie jako leki w terapii zakażeń dolnych dróg oddechowych. Głównie podaje się je drogą doustną. Posiłek zmniejsza dostępność biologiczną (wyjątkiem jest doksycyklina). Mleko i środki zobojętniające oraz preparaty żelaza obniżają wchłanianie się z przewodu pokarmowego. Należy unikać stosowania w ciąży i podczas karmienia piersią.

Spektrum działania obejmuje:

Gram(+) ziarenkowce (*Staphylococcus*, *Streptococcus*)

Gram(-) *Enterobacteriaceae*

Beztlenowce - jednak we wszystkich wymienionych jest spory odsetek szczepów opornych. Dobrze działają na pierwotniaki i wspomnianą już *Helicobacter pylori* oraz *Chlamydia*, *Mycoplasma*.

2.4. GLICYLCYKLINY

Tygecyklina

Pochodna tetracyklin o bardzo szerokim spektrum. Działania bakteriostatycznie polega na hamowaniu biosyntezy białka przez wiązanie z podjednostką 30S rybosomu i blokowaniu translacji.

Tygecyklina jest metabolizowana w wątrobie przez cytochrom P-450 (dlatego interakcje z innymi lekami są rzadkie), a wydalana z żółcią, gdzie osiąga bardzo wysokie stężenie.

Charakterystycznym parametrem farmakodynamicznym jest $T > MIC$ – przy wartości 50% skuteczność kliniczna wynosi 80%.

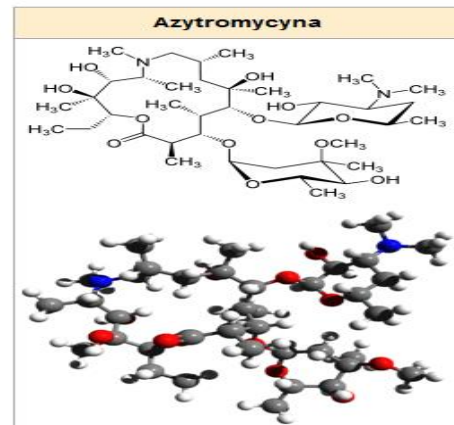
Wskazaniami do stosowania tygecykliny są zakażenia wewnątrzbrzuszne oraz skóry i tkanek miękkich wywołane przez szczepy odporne na inne antybiotyki np. przez MRSA, *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae* (szczepy odporne na penicylinę) oraz pałeczki Gram(-) szczególnie wielooporne szczepy *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, szczepy ESBL(+).

2.5. MAKROLIDY

Erytromycyna, Klarytromycyna, Azytromycyna

Są to związki lipofilne działające bakteriostatycznie poprzez blokadę biosyntezy białka na poziomie podjednostki 50S rybosomu. Eliminowane są głównie z żółcią, a metabolizowane w wątrobie. Dlatego też objawy niepożądane dotyczą głównie tego układu.

Makrolidy penetrują do wnętrza makrofagów płucnych i otrzewnowych, komórek Browicza-Kupffera i granulocytów wielojądrowych, gdzie oddziałują synergistycznie w procesach zabijania wewnątrzkomórkowego. Stężenie makrolidów we wnętrzu komórek, a także w mięszu płucnym, migdałkach i błonie śluzowej zatok oraz w śluzówce i wydzielinie drzewa oskrzelowego jest wyższe niż w surowicy i to tłumaczy, dlaczego leki z tej grupy wykazują znakomitą skuteczność w leczeniu zakażeń dróg oddechowych.



Makrolidy mają szerokie spektrum działania, ale działają w większości na tlenowce:

- ziarenkowce Gram(+) i (-) tlenowe (streptococcus, Staphylococcus) oraz beztlenowe (Peptostreptococcus, Peptococcus)
- pałeczki Gram(+) i (-) głównie tlenowe
- pałeczki Gram(-) spiralne, prątki, krętki
- drobnoustroje atypowe (Mycoplasma, Chlamydia, Legionella)
- pierwotniaki.

Obok działania przeciwbakteryjnego, wykazują właściwości immunomodulujące, ponieważ hamują syntezę i uwalnianie cytokin prozapalnych, oddziałują na neutrofile oraz zmniejszają napływ eozynofiliów do ogniska zapalnego.

2.6. LINKOZAMIDY

Klindamycyna

Linkozamidy są antybiotykami o takim samym mechanizmie działania jak makrolidy (hamowanie podjednostki 50S rybosomów), działają bakteriostatycznie.

Klindamycyna bardzo dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i dobrze penetruje do tkanek, w tym także do kostnej, nie dostaje się jednak do płynu mózgowo-rdzeniowego, ponieważ ma wysoki stopień wiązania się z białkami. Przenika przez łożysko i do mleka matki. Metabolizuje się w wątrobie i jest wydalana z kałem.

Spektrum działania:

- gronkowce (w tym szczepy penicylinazo(+), dlatego możliwa jest krzyżowa oporność szczepów metycylinoopornych MRSA)
- paciorkowce (*Streptococcus pneumoniae*)
- bakterie beztlenowe (ziarenkowce, pałeczki Gram(-), laseczki *Clostridium*, *Actinomyces*)
- pierwotniaki (*Toxoplasma gondii*)

Linkozamidy nie działają na enterokoki.

Wskazaniami do terapii są:

- zakażenia skóry i tkanek miękkich
- nawracające zapalenie migdałków
- zakażenie drobnych dróg oddechowych (zachłystowe zapalenie płuc, ropnie płuc)
- zakażenia stomatologiczne
- zapalenie kości i stawów

Co warto wspomnieć, że można linkozamidy stosować w skojarzeniu z penicyliną lub fluorochinolonami. Nie należy ich łączyć z makrolidami i tetracyklinami. Nie stosujemy ich również u osób z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (choroba Parkinsona) oraz z niewydolnością wątrobową. Po podaniu środków zwiotczających występuje wzmożona blokada nerwowo-mięśniowa.

Ponadto długotrwałe leczenie klindamycyną sprzyja zaburzeniom fizjologicznej mikroflory przewodu pokarmowego, co w konsekwencji może prowadzić do namnożenia się *Clostridium difficile* (podobnie jak po stosowaniu penicylin, cefalosporyn lub fluorochinolonów).

2.7. OKSAZOLIDYNY

Linezolid

Działa bakteriostatycznie do gronkowców i enterokoków, natomiast bakteriobójczo wobec paciorkowców. Miejscem docelowym są obydwie podjednostki 30S i 50S rybosomów. Dzięki temu rzadko występuje krzyżowa oporność. Skuteczność kliniczna zależy od czasu $T > MIC$ oraz pola pod krzywą stężenia do czasu AUC/MIC. MIC zwykle zawiera się w przedziale 0,5-4 mg/l.

Linezolid ma prawie 100% dostępności biologicznej po podaniu doustnym, dlatego dawkowanie jest identyczne do drogi dożylniej. Wydalany jest głównie przez nerki a dawkowanie przy ich niewydolności nie jest do końca skwalifikowane, dlatego nie modyfikuje się go.

Oksazolidyny dobrze penetrują do narządów i tkanek, a najwyższe stężenie jest w płynie pokrywającym nabłonek pęcherzyków płucnych. Charakteryzuje się szczególną aktywnością wobec ziarenkowców Gram(+), w tym wobec wieloopornych szczepów *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), opornych na wankomycynę *Enterococcus* (VRE) oraz opornych na metycylinę *Staphylococcus aureus* (MRSA), a także opornych na wankomycynę (VISA i VRSA) oraz wobec *Corynebacterium* sp. Są aktywne wobec prątków gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*), w tym wobec szczepów MDR.

Oksazolidyny stanowią alternatywę dla glikopeptydów, daptomycyny i tygecykliny w leczeniu zakażeń szczepami opornymi na antybiotyki, które wcześniej były stosowane w terapii.

Zastosowanie:

- zapalenia płuc o różnej etiologii
- powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich
- bakteriemii wywołanych przez odporne bakterie Gram(+) VRE
- pooperacyjne ropnie mózgu.

Co warto zapamiętać, że oksazolidyny nie powinny być stosowane w empirii. Rekomendowana jest przynajmniej raz w tygodniu morfologia i poziom płytek, a chorzy leczeni powyżej 28 dni (czego się nie

zaleca), oprócz monitorowania morfologii, wymaga też obserwacji pod kątem objawów neuropatii obwodowej (szczególnie nerwu wzrokowego). Linezolid wchodzi w interakcje głównie z lekami krążeniowymi i przeciwdepresyjnymi.

2.8.1. GLIKOPEPTYDY

Wankomycyna

Należy do oligopeptydowych związków wielkocząsteczkowych i ze względu na swój rozmiar słabo penetruje do tkanek i narządów. Nie przenika też przez lipidową błonę zewnętrzną bakterii Gram(-) i dlatego spektrum obejmuje bakterie Gram(+). Działają bakteriobójczo, a wobec enterokoków bakteriostatycznie. Mechanizm działania polega na zaburzeniu drugiego etapu syntezy peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii. Jest to inny etap biosyntezy ściany niż w przypadku antybiotyków B-laktamowych, dlatego też nie obserwuje się krzyżowej oporności pomiędzy tymi grupami leków.

Glikopeptydy w podaniu dożylnym osiągają największe stężenie w płynie wysiękowym, osierdziu, płynie opłucnowym i stawowym. Słabo penetrują do ośrodkowego układu nerwowego, wymaga to czasami dokanałowego lub dokomorowego podania leku. Wydalane są przez nerki, a w moczu stężenie osiąga bardzo wysokie stężenie.

Efekt terapeutyczny zależy od $T > MIC$ oraz AUC/MIC . Powinno podawać się ją w długim wlewie (przynajmniej 1 godzina), aby zapobiec objawowi zespołowi czerwonego człowieka przez wyrzut histaminy, charakteryzującego się świądem skóry, rumieniową osutką na twarzy i szyi a nawet gwałtowny spadek ciśnienia Wankomycyna ma wąskie okno terapeutyczne. Znaczący to, że zbyt małe dawki nie dają wymaganego efektu i sprzyja selekcji szczepów o obniżonej wrażliwości, za to zbyt wysokie jest toksyczne, zwłaszcza w stosunku do nerek. Stąd w naszym szpitalu każde leczenie wankomycyną jest monitorowane. Pobieramy próbkę krwi przed czwartą i po piątej dawce leku. Pozwala to skalkulować wartość AUC , stężenie minimalne i maksymalne oraz ustalić właściwe dawkowanie. W ciężkich zakażeniach rekomendowane jest stężenie trough 15-20 mg/l, co odpowiada AUC 400-600 i mieści się w oknie terapeutycznym. Nefrotoksyczność podbijać może równoczesne podawanie aminoglikozydów lub amfoterycyny B.

Wankomycyna jest też stosowana doustnie przy zakażeniu *Clostridium difficile*. Z racji tego, że słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, zostaje w jelitach, gdzie może działać na te bakterie.

Wankomycyna w zakażeniu MRSA może okazać się nieskuteczna, gdy wartość MIC antybiotyku jest większy lub równy 2.

Działanie wankomycyny jest niższe w zakażeniach przebiegających z tworzeniem biofilmu, bo duże inoculum na powierzchni wszczepionych ciał obcych.

Spektrum działania:

- Streptococcus (również paciorkowce B-hemolizujące, Streptococcus odporne na penicylinę)
- Enterococcus (faecalis i faecium)
- Staphylococcus (aureus, epidermidis odporne na metycylinę – MRSA, MRCoNS)
- Clostridium difficile
- Corynebacterium jeikeium (selekcja szczepów na skutek stosowania imipenemu i cefalosporyn)
- Listeria monocytogenes.

Powszechnie używana jest w zakażeniach gronkowcowych, wywołanych przez szczepy metycylinooporne MRSA, MRCoNS. Niepokojący jest też fakt, że rośnie wśród szczepów Enterococcus faecium oporność na wankomycynę (VRE).

2.8.2. LIPOGLIKOPEPTYDY

Dalbawancyna

Lipoglikopeptydy to grupa antybiotyków półsyntetycznych, pochodnych glikopeptydów – posiadają wspólny sześćo peptydowy rdzeń naturalnych glikopeptydów (typowy dla wankomycyny) oraz lipidowy łańcuch boczny. Przez co mają wysoki stopień wiązania z białkami (93%) oraz bardzo długi czas biologicznego półtrwania (372 godzin). Po pierwszej dawce, kolejną podaje się po 7 lub 8 dniach. Działają bakteriobójczo a miejscem działania jest C-terminalny koniec pentapeptydu D-Ala-D-Ala peptydoglikanu komórki bakteryjnej. Po związaniu się antybiotyku dochodzi do zahamowania syntezy ściany komórkowej.

Porównując z glikopeptydami, lipoglikopeptydy mają szybszą dystrybucję do tkanek i dzięki temu mniejszą nefrotoksyczność. Stężenie w skórze jest wyższe niż w surowicy, gdzie działa najlepiej, penetruje również do makrofagów. Wydalana jest drogą nerkową i pozanerkową.

Spektrum działania wyłącznie wobec bakterii Gram(+):

- Staphylococcus aureus (w tym także wobec szczepów opornych na metycylinę MRSA i zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę VISA)

- metycylinoopornego gronkowca koagulazo(-) (MRCoNS)

- Streptococcus pneumoniae (w tym szczepów opornych na penicylinę i makrolidy oraz wobec innych paciorkowców jak: Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus anginosus)

- Enterococcus faecium i E. faecalis (w tym opornych na wankomycynę VRE o fenotypie VanB).

Aktywność jest 4-8 razy większa niż wankomycyny wobec ziarenkowców Gram(+). Głównym wskazaniem klinicznym jest ostre zapalenie skóry i tkanek podskórnych. Co ciekawe nie odnotowano selekcji lasetek Clostridium difficile. Natomiast z działań niepożądanych należy wymienić objaw „czerwonego człowieka”, spadek ciśnienia krwi, hipokalcemia oraz ból i zawroty głowy.

2.8.3. CYKLICZNE LIPOPEPTYDY

Daptomycyna

Miejscem działania docelowego jest błona komórkowa, ale ma zupełnie inny mechanizm działania niż pozostałe grupy. Daptomycyna działa bakteriobójczo, jest hydrofobowa i wiąże się nieodwracalnie z błoną komórkową bakterii Gram(+) przy udziale jonów wapnia. Siła działania zależy od stężenia (C_{max} oraz wartość AUC/MIC), a gdy osiągnie ono 4-krotnie większą wartość od MIC powoduje zabicie 99,9% komórek gronkowca metycylinoopornego.

Głównie stosuje się go w zakażeniach gronkowcowych (Staphylococcus aureus, S. epidermidis) i paciorkowcowych głęboko umiejscowionych (opornych na inne antybiotyki w tym wankomycynę) oraz w zakażeniach z udziałem biofilmu, w terapii zapalenia wsierdza. Spektrum obejmuje ziarenkowce Gram(+).

Podaje się dawkę raz na dobę, dystrybucja jest w surowicy i w płynie śródtkankowym, wysokie powinowactwo do białek. Co należy pamiętać, to że daptomycyna nie jest metabolizowana z udziałem cytochromów P-450 i dlatego może być stosowana z innymi lekami. Słabo przenika przez barierę krew-mózg i nie stosuje się go w zapaleniu płuc, ponieważ surfaktant znajdujący się w nich inaktywuje lek. Daptomycyna działa synergistycznie z gentamycyną, ryfampicyną, ampicyliną.

2.9. FLUROCHINOLONY

II Generacja - Ofloksacyna (bakterie Gram(-) i niektóre Gram(+),
- Ciprofloksacyna (dodatkowo *Pseudomonas aeruginosa* oraz pałeczki ropy błękitnej i bakterie atypowe)

III i IV Generacja - Lewofloksacyna, czyli fluorochinolon „oddechowy” (szerokie spektrum Gram(+)-aktywna wobec *Streptococcus pneumoniae* opornych na penicylinę; Gram(-) i beztlenowce).

Działają bakteriobójczo, a działanie przeciwbakteryjne zależy od stężenia i czasu. Każda kolejna generacja wykazuje zwiększone działanie bakteriobójcze wobec bakterii Gram(+) przy stosunkowo podobnej aktywności wobec bakterii Gram(-). Fluorochinolony są unikatowymi antybiotykami ze względu na mechanizm działania polegający na bezpośrednim blokowaniu produkcji bakteryjnego DNA poprzez uszkodzenie topoizomerazy i gyrazy DNA bakterii. Mają dobrą biodostępność w podaniu doustnym. Należy jednak uważać na sole glinu, magnezu i wapnia i żelaza, ponieważ zmniejszają wchłanianie się, dlatego nie podaje się ich razem z jedzeniem. Duża objętość dystrybucji nowszych fluorochinolonów, wraz ze słabym wiązaniem z białkami, zapewnia dobrą penetrację do tkanek i płynów ustrojowych. Długi okres półtrwania sprawia, że można je podawać 1 lub 2 na dobę. Wydalane są przez nerki, stąd w przypadku niewydolności, należy zmodyfikować dawkowanie. Podobnie jak aminoglikozydy wykazują efekt poantybiotykowy.

Niestety wciąż rośnie oporność na fluorochinolony i rozwija się ona bardzo szybko. Ponadto jest ona sprzężona z opornością na B-laktamy i aminoglikozydy.

Kilka faktów wpływa na szeroką oporność na tę grupę leków: powszechne stosowanie, stosowanie dawek suboptymalnych (ciprofloksacyna jest kumulowana w skórze i gruczołach potowych, gdzie subinhibicyjne stężenie sprzyja selekcji szczepów metycylinoopornych i fluorochinolonoopornych *Staphylococcus epidermidis*).

Najczęściej też powoduje selekcji szczepów Clostridium difficile. Oporność nabyta rozwija się też na drodze mutacji spontanicznej.

Nie należy stosować fluorochinolonów w niezbyt ciężkim zapaleniu gardła, zapaleniu migdałków i oskrzeli, w biegunce podróżnych, w zakażeniu dolnych dróg moczowych, gruczołu krokowego. Zachować również trzeba szczególną ostrożność u osób w podeszłym wieku i pacjentom z niewydolnością nerek lub leczonych równocześnie kortykosteroidami, ponieważ rośnie ryzyko zapalenia i zerwania ścięgna. Lewofloksacyna wydłuża odcinek QT i może to prowadzić do arytmii serca, oprócz tego może spowodować dysglikemię. Poważnym objawem niepożądanym jest zaburzenie wzrostu chrząstki stawowej, z tego powodu nie zaleca się stosowania fluorochinolonów u dzieci do lat 18-stu. Nie podaje się też kobietom w ciąży i karmiącym piersią.

Interakcje występują z teofiliną oraz z lekami przeciwzapalnymi (duże powinowactwo do receptorów GABA) – może to sprzyjać występowaniu drgawek.

3. ANALIZA FARMAKOTERAPII PRZECIWBAKTERYJNEJ

Nr	Inicjały i wiek	długość pobytu	powód przyjęcia do szpitala	antybiotykoterapia	problem lekowy
1.	H. A. 31 lat	13 dni chirurgia	w trybie pilnym z powodu dolegliwości bólowych brzucha. Chora po ECPW (endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna) oraz po ostrym zapaleniu trzustki leczonym przez laparostomię	Meropenem i.v. 1000mg x 2 Metronidazol i.v. 500mg x 3	Niewłaściwe dawkowanie meropenemu oraz brak uzasadnienia zastosowania metronidazolu

Uwagi własne: Przy właściwej pracy nerek dawkowanie meropenemu jest 3 x 1g.

Zastosowanie metronidazolu jest niekonieczne, ponieważ spektrum działania meropenemu pokrywa bakterie beztlenowe.

Według zaleceń własnych szpitala (zakażenia wewnątrzbrzuszne pozażołącziowe dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka) w terapii skojarzonej podajemy metronidazol z ampicyliną plus cefalosporynę III

lub IV generacji ewentualnie fluorochinolon (cyprofloksacyna lub lewofloksacyna), a w monoterapii piperacylinę z tazobaktamem, wybrany meropenem lub impipenem/cilastatyna.

Z powodu dużego ropnia rozciągającego się od wątroby do dołu biodrowego i ropnia w śródbrzuchu włączono antybiotykoterapię empiryczną. Badania mikrobiologiczne z krwi dały wynik jałowy, być może pobrano zbyt mało próbek i dlatego wynik może być niemiarodajny w tym przypadku, poza tym nie pobrano próbek na posiew z ropnia. W badaniach laboratoryjnych pozyskanych z krwi wyszedł jedynie niewiele podwyższony poziom leukocytów (14,05; 13,51; 11,15; gdzie norma jest 3,98-10,04). Stan zapalny pokazuje malejące wyniki prokalcytoniny: 53,6; 7,4; 0,215 co oznacza zmniejszającą się infekcję bakteryjną po zastosowanej terapii.

2.	R. M. 84 lata	7 dni – geriatra (wcześniej na oddz. ortopedycznym – 9 dni)	zastąpienie ze złamaniem dna oczodołu prawego i ściany bocznej zatoki szczękowej z licznymi podniegnięciami krwawymi. W wywiadzie zawroty głowy oraz zastąpienia	Taromentin 1000mg p.o. x 3	Nieuzasadniona antybiotykoterapia
----	---------------	---	--	----------------------------	-----------------------------------

Nie ma wytycznych, które zalecałyby stosowania antybiotykoterapii przy złamaniu kości twarzoczaszki, dlatego stosowanie antybiotykoterapii nie jest uzasadnione. Analizując wyniki pomiarów temperatury ciała i morfologii nie uwidoczono cech zakażenia, nie wykonano również posiewów.

3.	P. D. 29 lat	11 dni chirurgia ogólna, potem przyjęty na OIOM	Głębokie owrzodzenie śluzówki odbytnicy z guzowatym przerostem otoczenia, wyciek ropno-krwisty, krwawiący guz odbytnicy. Chory z odbytniczą postacią choroby Crohna. Przebył leczenie przetoki odbytu	Metronidazol 500mg i.v. x 3 (6 dni) Biofuroksym i.v. 1500mg tylko 2 dawki Meropenem 1000mg i.v. x 2 (6 dni)	Niewłaściwe dawkowanie meropenemu oraz brak uzasadnienia przystosowaniu metronidazolu Brak badań mikrobiologicznych
----	--------------	---	---	---	--

			sposobem hipokratesa bez trwałego efektu klinicznego. W tutejszym oddziale przeszedł nacięcie krwiaka ściany odbytnicy z wywołaniem pętlowej kolostomii. Osłabienie i anemizacja (BMI 16,84).	Piperacylina + Tazobactam 4500mg i.v. x 4 (8 dni)	
--	--	--	---	---	--

Wieloletnie leczenie, długotrwała hospitalizacja wymaga dokładnej diagnostyki mikrobiologicznej, aby zawęzić spektrum działania oraz samą liczbę antybiotyków. Poziom leukocytów nie jest podwyższony, CRP nieznacznie, temperatura w normie, kreatynina również. Dawkowanie meropenemu to 3 x 1000mg i.v. Wg antybiotykoterapii szpitalnej w pozaszpitalnych zakażeniach wewnątrzbrzusznych poza żółciowych (punktacja wg skali APACHE <10, rozlane uogólnione zapalenie otrzewnej z ropniami) ciężka postać: w monoterapii meropenem, albo piperacylina/tazobaktam + gentamycyna, albo ceftazydym/awibaktam + metronidazol, albo tygecyklina. Należałoby również wykluczyć obecność Candida.

4.	Z. J. 68 lat	7 dni urologia	Pacjent przyjęty celem kontynuacji leczenia kamicy nerki prawej	Meropenem 1000mg x 3 (4 dni), potem 1000mg x 2 (4 dni) Amikacyna 500mg x 1 (4 dni)	Należy oznaczać stężenie amikacyny w surowicy, aby uzyskać jej odpowiedni, nie nazbyt wysoki, poziom. Zalecenia lekarskie nie są zgodne z wcześniejszymi badaniami mikrobiologicznymi.
----	--------------	----------------	---	---	--

Z badań mikrobiologicznych z moczu wyhodowano Escherichia coli (+) ESBL – szczep wytwarzający beta laktamazy o rozszerzonym spektrum – prawdopodobnie pacjent był zakażony już tym wyjściowo. Drugi patogen to Pseudomonas aeruginosa MBL (-) czyli szczep niewytwarzający metalo-B-laktamaz. Według wyników laboratoryjnych wrażliwy na amikacynę. Wg CHPL amikacyny wskazania do podaży to: ciężkie, powikłane i nawracające zakażenia dróg moczowych (w niepowikłanych zakażeniach amikacynę

stosuje się tylko wtedy, gdy wywołują je bakterie są odporne na inne antybiotyki), zatem dobór antybiotyków jest prawidłowy. Dawkowanie amikacyny to 15-20 mg na kg m.c. przy prawidłowej funkcji nerek (dla pacjenta o masie ciała 72kg dawka wynosi 1,08g – 1,44g raz na dobę w zakażeniach wychodzących z układu moczowego. Kreatynina jest podwyższona (1,93 mg/dl) a klirens kreatyniny wynosi 37,3 ml/min (nie mieści się w przedziale >50ml/min), dlatego dawkowanie musi zostać zmienione. W tym przypadku dawka to 7,5 mg na kg masy ciała (czyli 540mg dla pacjenta o wadze 72kg), a odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 18 godzin. Można przyjąć, że dawkowanie 500mg co 24h jest właściwe, natomiast terapia powinna być dłuższa i trwać 7-10 dni.

Zalecenie do domu Cetix 400mg (Cefiksym) również nie jest prawidłowe ze względu na brak wrażliwości na cefalosporynę III generacji.

5.	K. T. 66 lat	75 dni obserwacyjno - zakaźny	Wyjściowo pacjent z podejrzeniem ropni okołokręgosłupowych przyjęto na oddział	Biotaksym 2000mg x 3 i.v. (4 dni) - Syntarpen 2000mg x 2 i.v. (5 dni) - Linezolid 600mg x 2 i.v. (28 dni) Meropenem 1000mg x 2 i.v. (45 dni) Vancomycin i.v. – zmienne dawkowanie	Monitorowanie stężenia wankomycyny
----	-----------------	-------------------------------------	---	---	--

Włączenie cefalosporyny II generacji z półsyntetyczną penicyliną jest dobrym wyborem w terapii empirycznej ropni nadtworówkowych. Z badań mikrobiologicznych z krwi, jam ciała i płwociny nie wykazano zakażenia. Natomiast stan pacjenta i podwyższone CRP świadczą o infekcji bakteryjnej. Z posiewów z odbytu: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*.

Zmieniono antybiotyki na Meropenem (przez 45 dni) w obniżonej dawce ze względu na klirens nerkowy i Linezolid (28 dni wg CHPL), po zakończonym leczeniu Linezolidem włączono wankomycynę dożylną, a jej dawkowanie uwarunkowano przez badanie stężeń. Dzięki prowadzeniu terapii monitorowanej

stężeniem wankomycyny ustalono odpowiednie stężenie we krwi uwzględniając pracę nerek. Stężenie wankomycyny pobierano kilkakrotnie co 4 – 5 dni i za każdym razem modyfikować dawkowanie, aby AUC mieściło się między 400 a 600 mg*h/ml.

4. WNIOSKI

Sukcesem terapii zakażeń bakteryjnych będzie zależał od podejmowanych działań ograniczających zużycie antybiotyków perfekcyjnego przestrzegania reżimu sanitarnego, przestrzeganie zasad i wytycznych antybiotykoterapii empirycznej, wykonywaniu posiewów przed włączeniem antybiotyku i zmianie terapii na celowaną uwzględniając rodzaj, miejsce, wyniki mikrobiologiczne oraz ogólny stan pacjenta.

Niektóre strategie przywracania wrażliwości flory szpitalnej na antybiotyki:

a) Wysoki odsetek szczepów wytwarzających ESBL

- wyeliminowanie cefalosporyn i zastąpienie ich penicylinami z inhibitorem
- lub cefalosporynami z inhibitorem
- lub karbapenemami

b) Wysoki odsetek pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae opornych na gentamycynę

- zmiana gentamycyny na amikacynę

c) Enterokoki odporne na wankomycynę (VRE) lub metycylinyoporny gronkowiec złocisty (MRSA)

- zastąpienie cefalosporyn i fluorochinolonów przez penicyliny z inhibitorem

d) Wzrost liczby zakażeń *Enterobacter cloacae* lub *Pseudomonas aeruginosa*

- ograniczenie zużycia cefalosporyn (zwłaszcza ceftazydymu).

Jak wykazała niniejsza analiza najczęstsze błędy lekowe związane z farmakoterapią lekami stosowanymi w terapii zakażeń to:

Aby ich unikać niezbędne jest włączenie farmaceuty do zespołu terapeutycznego oraz okresowa edukacja lekarzy ordynujących antybiotyki w zakresie aktywności leków przeciwbakteryjnych,

potencjału selekcji szczepów lekoopornych, dostępności w terapii nowych antybiotyków oraz konsekwencji klinicznych i mikrobiologicznych niewłaściwego stosowania antybiotyków.

Antybiotykooporność bakterii stanowi wyzwanie, z którym współczesna medycyna musi się zmierzyć; coraz częściej mówi się, że zbliżamy się do początku ery postantybiotykowej. Według Światowej Organizacji Zdrowia niedawno zatwierdzone antybiotyki oraz te, znajdujące się aktualnie w badaniach klinicznych nie są wystarczające w walce z rozprzestrzeniającą się wśród bakterii lekoopornością.

5. PIŚMIENNICTWO

1. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków - <https://antybiotyki.edu.pl/>
2. Zakażenia szpitalne pod redakcją Danuty Dzierżanowskiej i Janusza Jeljaszewicza
3. Przewodnik antybiotykoterapii szpitalnej – wydanie II, pod redakcją Danuty Dzierżanowskiej 2016r.
4. Antybiotykoterapia Szpitalna Standardy europejskie – 2013 r.
5. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego Dotyczące Prowadzenia Świadczenia Zdrowotnego – Przegląd Lekowy – 2023 r.
6. Farmakologia Kliniczna - Znaczenie w praktyce medycznej -2021 r.
7. ChPL ze strony: rejestr produktów leczniczych - <https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/registry/rpl>
8. Obowiązujące wytyczne towarzystw naukowych polskich i międzynarodowych
9. Ogólnodostępne bazy danych o lekach