

Zakażenia układu oddechowego. Antybiotyki. Część II*

Respiratory tract infections. Antibiotics. Part II

dr n. med. Robert Tomasz Kuthan¹, dr n. przyr. Robert Henryk Kuthan

¹ Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PDF www.lekwypolsce.pl

Streszczenie: Infekcje dróg oddechowych (RTI) są jedną z najczęstszych przyczyn konsultacji w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Ich etiologia jest przede wszystkim wirusowa. Terapie stosowane głównie w leczeniu objawowym obejmują leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, mukolityki, leki sekretolityczne, wykrztuśne i zmniejszające przekrwienie. W przypadku etiologii bakteryjnej konieczne jest leczenie antybiotykami. Jednakże ze względu na rosnącą oporność bakterii na antybiotyki istotne jest ograniczenie niepotrzebnego przepisywania antybiotyków. **Słowa kluczowe:** zakażenia dróg oddechowych, antybiotykoterapia.

Abstract: Respiratory tract infections (RTIs) are one of the most common reasons for primary care consultations. Its etiology is mainly viral. Treatments RTIs are mainly symptomatic and include analgesics, antipyretics, mucolytics, secretolytics, expectorants, decongestants. In case of bacterial etiology, antibiotic treatment is necessary. However, antibiotic resistance is a growing public health concern, thus it is important to reduce unnecessary antibiotic prescribing. **Keywords:** respiratory tract infections, antibiotic treatment.

» Wprowadzenie

Infekcje dróg oddechowych w sezonie jesienno-zimowo-wiosennym stanowią ok. 70-80% przypadków zgłaszanych do lekarza pierwszego kontaktu. Większość infekcji dotyczy stanów zapalnych błony śluzowej nosa, gardła i zatok obocznych nosa. Zakażenia te występują z różną częstością, zależną od wieku i czynników ryzyka. W ok. 60% zakażeń pozaszpitalnych są one najczęstszą przyczyną gorączki u niemowląt i młodszych dzieci [1].

Infekcje dróg oddechowych najczęściej powstają na tle zakażenia wirusowego. W wyniku toczącego się procesu zapalnego dochodzi do obrzęku i przekrwienia błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych, co prowadzi do upośledzenia drenażu i wentylacji zatok. W leczeniu stosuje się leki przeciwbólowe, mukolityczne i sympatykomimetyki działające obkurczająco na błonę śluzową nosa i zatok przynosowych, glikokortykosteroidy donosowe, leki ziołowe sekreto- i mukolityczne oraz suplementy diety zawierające surowce roślinne o różnorodnym wspomagającym działaniu, a także w niektórych, ściśle określonych przypadkach, antybiotykoterapię [2,3].

» Terapia antybiotykowa

W ostatnim dziesięcioleciu istotnym problemem współczesnej medycyny stała się antybiotykooporność. Przyczyną jest tu nadużywanie antybiotyków w przypadkach nieuzasadnionych klinicznie (np. w infekcjach wirusowych). Fakt ten stanowi największe zagrożenie dla zdrowia publicznego. Istotne jest więc działanie zmierzające w kierunku racjonalizacji antybiotykoterapii.

Jednym z jej elementów jest opracowywanie i publikowanie rekomendacji opartych na medycynie faktów (EMB – *Evidence Based Medicine*). Aktualne Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego z roku 2016 zostały opracowane w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków i są aktualizacją Rekomendacji z roku 2010 [4,5].

Antybiotykoterapia empiryczna i celowana

Antybiotykoterapia powinna być podjęta dopiero po odpowiednim do sytuacji klinicznej pobraniu próbek biologicznych do badań mikrobiologicznych. Wówczas, mając szansę na identyfikację

* I cz. artykułu „Zakażenia układu oddechowego. Leki ziołowe” ukazała się w „Leku w Polsce” w numerze 12/2017.

i oznaczenie lekowrażliwości czynnika etiologicznego schorzenia, można zastosować antybiotyko-terapię celowaną, tj. na podstawie antybiogramu.

Etiologia zakażeń układu oddechowego jest bardzo zróżnicowana; zależy od wieku pacjenta, miejsca nabycia zakażenia i czynników ryzyka.

Poza typowymi patogenami przyczyną infekcji mogą być również inne nietypowe i rzadkie drobnoustroje, które nie mają swoistego pokrewieństwa do receptorów tkanki nabłonkowej układu oddechowego. Diagnostyka bakterii atypowych jest trudniejsza i dłuższa niż 48 godzin. Często wymaga też stosowania metod niestandardowych – molekularnych i/lub serologicznych [6].

Mechanizm działania antybiotyków

Znajomość mechanizmu działania antybiotyków umożliwia lekarzowi ich odpowiedni dobór, a także dawkowanie, kojarzenie i zastosowanie odpowiednich interwałów dawkowania oraz uniknięcie działań niepożądanych. Ponadto pozwala na uwzględnienie ewentualnego wpływu podania antybiotyku na narządy i cały organizm chorego w kontekście współistniejących schorzeń i stosowanych przez pacjenta leków.

Wybór antybiotyku lub antybiotyków powinien być dokonany (poza koniecznością zastosowania antybiotyko-terapii empirycznej) najlepiej po uzyskaniu wyników badań na antybiotykowrażliwość danego szczepu. Jest to obecnie bardzo ważne, gdyż w ostatnich latach obserwujemy gwałtowny i szybki wzrost oporności na antybiotyki w Polsce, Europie i całym świecie [7].

Diagnostyka mikrobiologiczna

Od pacjenta z objawami **zapalenia gardła i/lub migdałków podniebiennych** pobiera się wymaz do badań bakteriologicznych w kierunku takich patogenów jak paciorkowce beta-hemolizujące, należące do grup A, B, C, G. Próbkę należy pobrać rano, na czczo. Przed pobraniem pacjent powinien wyplukać jamę ustną ciepłą, przegotowaną wodą. Nie należy pobierać wymazu bezpośrednio po posiłku. Materiał trzeba po-

brać ze zmienionej zapalnie tylnej ściany gardła i krypt migdałków, wykonując wymazówkę ruch obrotowy. Przed pobraniem materiału wymazówkę należy zwilżyć jałowym roztworem soli fizjologicznej. Podczas pobierania należy uważać, aby wymazówką nie dotknąć błony śluzowej jamy ustnej ani języka. Wymazówkę należy umieścić w podłożu transportowym i przekazać do laboratorium mikrobiologicznego.

U pacjentów z objawami **zapalenia ucha środkowego** materiał do badania mikrobiologicznego stanowi płyn wysiękowy uzyskany podczas tympanocentezy (aspiracja płynu do strzykawki, który po pobraniu należy umieścić w jałowym pojemniku), a w przypadku samoistnego pęknięcia błony bębenkowej – materiał pobrany wymazówką i umieszczony w podłożu transportowym. Przed pobraniem materiału należy umyć kanał zewnętrzny ucha wodą z mydłem i osuszyć go jałowym gazikiem/wacikiem.

Diagnostyka mikrobiologiczna **zakażenia zatok** polega na pobraniu punktatu z zatok (w objętości minimum 1 ml), który zostaje umieszczony w jałowym pojemniku. Nie należy pobierać wymazu z nosa.

W zakażeniu **dolnych dróg oddechowych** w warunkach ambulatoryjnych zalecane jest pobieranie płwociny do badania mikrobiologicznego. Próbka płwociny powinna być pobrana rano. W celu ułatwienia pacjentowi odkrztuszenia głęboko zalegającej płwociny można zastosować następujące procedury:

- pacjenta energicznie oklepać;
- podać w przeddzień lek mukolityczny;
- zastosować inhalację ciepłym 3-10% roztworem NaCl (25 ml).

Przed pobraniem płwociny pacjent powinien: być na czczo, umyć zęby, usunąć protezy zębowe, dokładnie wyplukać jamę ustną ciepłą, przegotowaną wodą.

Płwocinę, w ilości minimum 3 ml, należy odkrztusić do jałowego pojemnika o szerokim wlocie.

Pojemniki z materiałem trzeba czytelnie opisać: imię i nazwisko pacjenta, oddział, rodzaj materiału, data i godzina pobrania. Do badania należy załączyć prawidłowo wypełnione skierowanie, zawierające – oprócz podstawowych danych pacjenta – także informację na temat wstępnego rozpoznania i zastosowanego leczenia przeciwbakteryjnego.

Inne materiały kliniczne, które są mogą być pobrane do badania mikrobiologicznego w przebiegu zakażenia dolnych dróg oddechowych, to:

- aspirat tchawiczy,
- popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe,
- płyn opłucnowy,
- krew na posiew.

Materiały te są pobierane w warunkach szpitalnych [4].

» Przegląd antybiotyków stosowanych w leczeniu zakażeń układu oddechowego

Antybiotyki beta-laktamowe

Penicyliny to najstarsza grupa antybiotyków beta-laktamowych. Należą do nich:

- penicyliny naturalne – benzylpenicylina, fenoksymetylpenicylina;
- półsyntetyczne, będące pochodnymi kwasu 6-aminopenicylinowego, który jest jądrem penicyliny – amoksycylina, ampicylina;
- penicyliny skojarzone z inhibitorami beta-laktamazy. Antybiotyki te wykazują niską toksyczność narządową, bardzo dobry efekt bakterio-bójczy, bardzo dobrą penetrację do tkanek, zwłaszcza w stanie zapalnym. Wadą jest wrażliwość na beta-laktamazy, szybka eliminacja z ustroju oraz możliwość indukowania alergii. Stosowane w połączeniu z inhibitorami beta-laktamazy, np. amoksycyliną z klawulanianem, są aktywne przeciw wielu drobnoustrojom tlenowym, beztlenowym i względnie beztlenowym. Mogą być kojarzone z makrolidami i z aminoglikozydami – synergizm. Działanie bakterio-bójcze polega na blokowaniu syntezy

ściany komórkowej u młodych proliferujących komórek, które hamuje wzrost i uwrażliwia na zmiany ciśnienia osmotycznego, co skutkuje śmiercią komórek.

Amoksycylina

Amoksycylina to półsyntetyczny antybiotyk beta-laktamowy, zaliczany do grupy aminopenicylin. Mechanizm działania amoksycyliny polega na zaburzeniu syntezy ściany komórkowej bakterii, w wyniku którego dochodzi do lizy komórki.

Antybiotyk ten po podaniu doustnym szybko i dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Jednoczesne przyjmowanie pokarmów nie wpływa na absorpcję leku, a dostępność biologiczna wynosi ok. 70%.

Po podaniu doustnym amoksycylina osiąga stężenie maksymalne po ok. 1 godzinie, wiązanie z białkami osocza wynosi ok. 17-18%. Antybiotyk dobrze przenika do płynów ustrojowych, m.in. do stawowego, opłucnowego, osierdziowego, otrzewnowego, a także do żółci, wydzieliny oskrzelowej, przez łożysko do wód płodowych, moczu oraz do ucha środkowego. Przenikalność amoksycyliny do płynu mózgowo-rdzeniowego jest niewystarczająca. Lek w niewielkich ilościach przenika do pokarmu kobiecego, dlatego nie ma szczególnych przeciwwskazań do stosowania w okresie laktacji.

Amoksycylina wydalana jest głównie w postaci niezmienionej (60-80%) przez nerki w czasie ok. 6 godzin. Okres biologicznego półtrwania wynosi średnio 1 godzinę.

Spektrum przeciwbakteryjne amoksycyliny obejmuje ziarenkowce Gram-dodatnie, ziarenkowce Gram-ujemne oraz pałeczki Gram-ujemne, m.in.: gronkowce (*Staphylococcus spp.*) – szczepy metacylinowrażliwe, paciorkowce (*Streptococcus spp.*), *Enterococcus faecalis*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus influenzae* oraz liczne bakterie beztlenowe. Amoksycylina wykazuje umiarkowaną aktywność wobec pałeczek Gram-ujemnych z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz krzyżową oporność z ampicyliną. Nie wykazuje aktywności wobec *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*,

bakterii atypowych. Inaktywowana jest przez wszystkie beta-laktamazy bakteryjne. Z tego względu często stosuje się połączenie amoksycyliny z inhibitorem beta-laktamaz, tj. kwasem klawulanowym.

Amoksycylina z kwasem klawulanowym

Kwas klawulanowy jest naturalnym metabolitem bakterii beztlenowej *Streptomyces clavuligerus*. W stężeniach bardzo wysokich, przekraczających możliwości praktycznego stosowania u człowieka, posiada również aktywność przeciwbakteryjną. Jednakże jego zastosowanie w połączeniu z amoksycyliną, w odpowiednio dobranym ilościowo stosunku, praktycznie nieodwracalnie hamuje aktywność bakteryjnych beta-laktamaz. W połączeniach z amoksycyliną kwas klawulanowy występuje w formie soli potasowej.

W zależności od postaci leku: tabletki, syrop, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej oraz roztwory iniekcji dożylnych, stosunek amoksycyliny do kwasu klawulanowego wynosi od 16:1 (1 gram amoksycyliny na 62,5 mg kwasu klawulanowego) do 2:1 (250 mg amoksycyliny na 125 mg kwasu klawulanowego).

Preparaty do stosowania doustnego zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w następujących stosunkach: 2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1, 16:1. Stosunek obu substancji w formie leku do podawania parenteralnego to 5:1 oraz 10:1.

Tak duże zróżnicowanie stosunku omawianych substancji przeciwbakteryjnych jest bardzo istotne, gdyż umożliwia wybór odpowiedniego stężenia substancji czynnej leku – amoksycyliny – w zależności od domniemanego lub potwierdzonego badaniem mikrobiologicznym patogenu, jednostki chorobowej, wieku pacjenta i drogi podania leku.

Amoksycylina z kwasem klawulanowym wykazuje szerokie spektrum przeciwbakteryjne w stosunku do drobnoustrojów tlenowych i beztlenowych, tj. aktywność ampicyliny i amoksycyliny rozszerzona o szczepy bakterii wytwarza-

jące beta-laktamazy, co stanowi o przydatności w zwalczaniu zakażeń mieszanych, czyli wywołanych przez kilka gatunków bakterii tlenowych, jak i beztlenowych. Amoksycylina z kwasem klawulanowym nie wykazuje aktywności wobec bakterii atypowych z rodzajów *Mycoplasma*, *Chlamydia* oraz *Chlamydophila*, które są częstymi czynnikami etiologicznymi zakażenia układu oddechowego oraz układu moczowo-płciowego.

Antybiotyk dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, a jego biodostępność wynosi od 74 do 92%. Po podaniu *per os* 60-80% amoksycyliny i ok. 35% kwasu klawulanowego wydalane jest przez nerki.

Przeciwwskazania do stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym to: nadwrażliwość na składniki leku, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, żółtaczkę i/lub zaburzenia czynności wątroby, szczególnie związane ze stosowaniem amoksycyliny lub kwasu klawulanowego, czy innych penicylin w wywiadzie [8,9].

Cefalosporyny

To duża grupa antybiotyków, podzielona na pięć generacji o zróżnicowanej aktywności wobec różnych szczepów bakterii tlenowych i beztlenowych, Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Wykazują zróżnicowaną aktywność bakterioobójczą, zależną od odporności na różnego typu beta-laktamazy bakteryjne. Wszystkie blokują biosyntezę ściany komórkowej bakterii. Można je łączyć z makrolidami oraz z innymi antybiotykami beta-laktamowymi i aminoglikozydami – synergizm.

W ambulatoryjnym leczeniu zakażeń układu oddechowego zastosowanie znajdują głównie:

- leki I generacji – cefadroksyl;
- leki II generacji – cefaleksyna, cefaklor, cefuroksym;
- cefalosporyny III i IV generacji wykorzystywane w leczeniu zakażeń układu oddechowego w warunkach szpitalnych, odpowiednio – ceftriakson i cefepim;

- cefalosporyna V generacji – ceftarolina, przeznaczona głównie do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Tetracykliny

Stosowane są głównie w leczeniu infekcji wywołanych przez bakterie atypowe *Mycoplasma pneumoniae*. Tetracyklina jest bakteriostatykiem, który nie działa na *Legionella pneumophila* i *Pseudomonas aeruginosa*. Mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy białka w wyniku rozbitcia kodon-antykodon pomiędzy tRNA a mRNA. Do komórki bakteryjnej wnika drogą dyfuzji biernej.

Makrolidy

To antybiotyki laktonowe pierścieniowe, zawierające w swojej strukturze cząsteczkę cukru lub aminocukru związanego z makrocyklicznym pierścieniem wiązaniem glikozydowym. Poszczególne makrolidy różnią się wielkością pierścienia i rodzajem cukru.

Antybiotyki makrolidowe, obok antybiotyków beta-laktamowych, są najczęściej stosowaną grupą antybiotyków, szczególnie w praktyce ambulatoryjnej.

Makrolidy to antybiotyki bakteriostatyczne, ale w dużych stężeniach są bakteriobójcze wobec paciorkowców. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na zaburzaniu elongacji łańcucha peptydowego, co blokuje syntezę białka na poziomie podjednostki 50 S rybosomu. Makrolidy dobrze penetrują do wnętrza komórki, w tym makrofagów płucnych i granulocytów wielojądrowych. W śluzówce oskrzeli osiągają kilkakrotnie wyższy poziom stężenia niż w surowicy. Aktywne są m.in. wobec *Legionella* ssp., *Mycoplasma* ssp., atypowych *Mycobacterium* ssp., *Haemophilus* ssp., *Chlamydomphila pneumoniae*, *Moraxella* spp. i *Bordetella* ssp. Wykazują też właściwości przeciwwzapalne, immunomodulujące i przeciwwirusowe [10,11].

Erytromycyna

Jest najstarszym antybiotykiem makrolidowym, dostępnym w formie dożylniej i doustnej. Działanie przeciwbakteryjne cyklicznego węgla erytromycyny jest silniejsze niż działanie erytromycyny w postaci zasady i trwa dłużej. Erytromycyna jest inaktywowana w środowisku kwaśnym, panującym m.in. w żołądku. Przed działaniem soku żołądkowego chroni podanie leku w postaci tabletek dojelitowych bądź jako cyklicznego węgla, ulegającego przekształceniu w przewodzie pokarmowym w żel.

Erytromycyna wchłania się z przewodu pokarmowego w sposób umiarkowany, maksymalne stężenie we krwi osiąga po 2-4 h. Wchłanianie zmniejsza się po spożyciu pokarmu. Erytromycyna jest metabolizowana w wątrobie. Biologiczny okres półtrwania erytromycyny wynosi 1-2 h, a stężenie terapeutyczne utrzymuje się do 6 h. Biologiczny okres półtrwania cyklicznego węgla erytromycyny wynosi 6-9 h. Lek wydalany jest głównie z żółcią, mniej niż 5% dawki leku wydalane jest przez nerki.

Klarytromycyna

Jest pochodną nowej generacji erytromycyny. Stężenie substancji czynnej i jej metabolitu w tkankach jest kilkakrotnie większe niż w surowicy.

Klarytromycyna jest aktywnie wychwytywana przez komórki fagocytarne, dlatego wykazuje dużą aktywność wobec patogenów takich jak: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Helicobacter pylori*, *Bordetella pertussis*. Jest aktywna także wobec drobnoustrojów atypowych: *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*.

Po podaniu *per os* dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie

nie we krwi osiąga po 2-3 h. Dostępność biologiczna wynosi ponad 50%, posiłek nie wpływa na nią znacząco. Wiązanie z białkami surowicy wynosi 80%. Klarytromycyna dobrze przenika do tkanek i narządów, z wyjątkiem OUN. Ulega metabolizmowi w wątrobie. Biologiczny okres półtrwania klarytromycyny wynosi ok. 4,6 godzin, zaś aktywnego metabolitu – ok. 8 godzin.

Azytromycyna

Jest również pochodną erytromycyny (antybiotyk azalidowy – makrolid nowej generacji) o takim samym mechanizmie działania. Charakteryzuje się szczególną farmakokinetyką i wykazuje spektrum działania rozszerzone o pałeczki *H. influenzae*, a także niektóre tlenowe pałeczki Gram-ujemne.

Spektrum przeciwbakteryjne obejmuje: *M. pneumoniae*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* oraz ziarenkowce Gram-dodatnie – *Streptococcus*, w tym *S. pneumoniae*, jednak jej aktywność jest mniejsza od erytromycyny. W stosunku do ziarenkowców Gram-ujemnych, np. *Moraxella*, jej aktywność jest 4-krotnie większa od erytromycyny, a w stosunku do *N. gonorrhoeae* 8-krotnie większa od erytromycyny. Działa również na pałeczki Gram-ujemne: *H. influenzae*, *Bordetella pertussis*; krętki: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema*; bakterie mikroaerofilne; bakterie spiralne: *Campylobacter*, *Helicobacter*; maczugowce – *Corynebacterium diphtheriae*, a także prątki nietypowe – *Mycobacterium avium complex intercellulare*. Jest umiarkowanie aktywna w stosunku do: *Staphylococcus*, *Listeria*, beztlenowych ziarenkowców z rodzaju *Peptostreptococcus* oraz wobec Gram-dodatnich laseczek z rodzaju *Clostridium*. Nie jest aktywna wobec *P. aeruginosa*, *Enterococcus*, *Nocardia* i MRSA.

Szczepy odporne na erytromycynę są krzyżowo odporne na azytromycynę.

Po podaniu doustnym azytromycyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego; maksy-

malne stężenie we krwi osiąga po 2-3 h. Biologiczny okres półtrwania azytromycyny jest długi i wynosi 2-4 dni, dlatego możliwe jest jej przyjmowanie raz na dobę przez 1-5 dni.

Roksytromycyna

Kolejna pochodna erytromycyny nowej generacji o wydłużonym działaniu. Roksytromycyna stosowana jest m.in. w leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenia ucha, zakażeń skóry i tkanek miękkich. Spektrum przeciwbakteryjne obejmuje m.in.: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, w tym szczepy penicylinazo-dodatnie, *N. meningitidis*, *S. aureus* (oprócz szczepów metycylinoopornych), *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* (zmienna aktywność), beztlenowce-ziarenkowce Gram-dodatnie, pałeczki Gram-ujemne (z wyjątkiem grupy *Bacteroides fragilis* i *Fusobacterium*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma urealyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus equi*, *Moraxella catarrhalis*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, *Coxiella*, *Leptospira*, *Actinomyces*.

Po podaniu doustnym przed posiłkiem (minimum 15 min) roksytromycyna dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie we krwi osiąga po ok. 2 h. Ulega metabolizmowi w wątrobie. Biologiczny okres półtrwania roksytromycyny wynosi 8-10 godzin (ulega podwojeniu przy niewydolności wątroby). Nie przenika do OUN i nie ulega kumulacji w organizmie. Wydalana jest z moczem i kałem; ponad połowa dawki w postaci niezmienionej.

Spiromycyna

Stosowana jest w leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, zapaleniu ucha środkowego, zapobiegawczo w toksoplazmozie wrodzo-

Po podaniu doustnym azytromycyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego; maksymalne stężenie we krwi osiąga po 2-3 h.

nej, w profilaktyce nawrotów gorączki reumatycznej u pacjentów uczulonych na penicylinę, w stomatologii, w leczeniu zapalenia cewki moczowej wywołane przez *Ch. trachomatis*, leczeniu zakażeń skóry, w kryptosporydiozie, toksoplazmozie ciężarnych oraz w zapobieganiu meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych w przypadku nosicielstwa *N. meningitidis* w nosie i gardle.

Spektrum przeciwbakteryjne to: *Legionella*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Staphylococcus*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium*, *Listeria*, beztlenowe ziarenkowce, *Mycoplasma*. Po podaniu doustnym spiromycyna dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Wykazuje niewielką aktywność wobec *Haemophilus* oraz całkowity brak aktywności w stosunku do pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* i innych bakterii niefermentujących.

Szczepy odporne występują wśród gronkowców, gonokoków, meningokoków, enterokoków oraz dwoinek zapalenia płuc.

Dobrze i szybko, jednak niecałkowicie, wchłania się z przewodu pokarmowego. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną leku. W ok. 10% wiąże się z białkami osocza. Ulega metabolizmowi w wątrobie, a jej metabolity są czynne farmakologicznie. Biologiczny okres półtrwania spiromycyny wynosi ok. 8 godzin.

Linkozamidy

Klindamycyna

To półsyntetyczna fluoropochodna linkomycyny (antybiotyk naturalny produkowany przez *Streptomyces lincolnensis*) o działaniu podobnym do makrolidów, przede wszystkim bakteriostatycznym oraz bakteriobójczym, w stopniu zależnym od stężenia w miejscu zakażenia i od wrażliwości drobnoustrojów.

Spektrum przeciwbakteryjne – beztlenowce: pałeczki Gram-ujemne łącznie z *Bactero-*

ides fragilis (występują szczepy odporne), laseczki Gram-dodatnie, z wyjątkiem *Clostridium difficile*; tlenowe ziarenkowce Gram-dodatnie: gronkowce, w tym niektóre szczepy metycylinooporne, paciorkowce, w tym *S. pneumoniae* (penicylinooporne *S. pneumoniae* wykazują zróżnicowaną wrażliwość na klindamycynę, w Polsce są zwykle odporne), *Campylobacter jejuni/coli*, *H. pylori*, *Gardnerella vaginalis*; wykazuje także pewną aktywność wobec pierwotniaka *T. gondii* oraz *P. jiroveci* (dawniej *P. carinii*). Wykazuje małą aktywność wobec *Neisseria meningitidis* i *Moraxella catarrhalis*, jest nieaktywna wobec pałeczek Gram-ujemnych z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz *Haemophilus influenzae*, pałeczek *Pseudomonas aeruginosa*, enterokoków, maczugowców JK, *Nocardia*.

Szczepy odporne występują wśród gronkowców, gonokoków, meningokoków, enterokoków oraz dwoinek zapalenia płuc.

Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na blo-

kowaniu biosyntezy białka przez wiązanie z podjednostką 50S rybosomu i zaburzeniami procesu elongacji łańcucha polipeptydowego. Wykazuje częściową krzyżową oporność z makrolidami i całkowitą oporność krzyżową z linkomycyną.

Dobrze się wchłania po podaniu *p.o.* (90%). Wiązanie z białkami surowicy – 80-94%. Dobrze przenika do narządów i tkanek, w tym do kości, nieco gorzej do wydzieliny drzewa oskrzelowego, słabo do płynu mózgowo-rdzeniowego, nawet w przypadku stanu zapalnego opon mózgowych, dlatego nie należy stosować klindamycyny w tym wskazaniu. Przenika do wnętrza komórek fagocytarnych, potęgując wewnątrzkomórkowe zabijanie drobnoustrojów; $t_{1/2}$ wynosi ok. 3 h u dorosłych, u dzieci ok. 2 h, w niewydolności nerek ulega wydłużeniu do 6 h, u noworodków 3,6 h, u wcześniaków 8,7 h. Ok. 60-80% leku ulega metabolizmowi w ustroju.

Chinolony

Moksyfloksacyna

Lek syntetyczny, bakteriobójczy z grupy fluorochinolonów, o szerokim spektrum działania. Me-

chanizm działania bakteriobójczego polega na hamowaniu aktywności topoizomerazy II (gyrazy DNA) i topoizomerazy IV, niezbędnych do prawidłowego przebiegu procesów replikacji, transkrypcji i naprawy bakteryjnego DNA. Zahamowanie aktywności tych enzymów prowadzi do uszkodzenia DNA i zahamowania licznych procesów komórkowych.

Drobnoustroje zwykle wrażliwe: bakterie Gram-dodatnie (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, grupa *S. milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*), grupa *S. viridans* (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*), *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus* (szczyepy metycylinowrażliwe), *Gardnerella vaginalis*, bakterie Gram-ujemne (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Legionella pneumophila*), beztlenowce (*Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*) i drobnoustroje atypowe (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Coxiella burnetii*). Do średnio wrażliwych zalicza się bakterie Gram-dodatnie – *Staphylococcus aureus* (szczyepy metycylinooporne), *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* i Gram-ujemne – *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *N. gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis* oraz beztlenowce – *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*; gatunki z opornością dziedziczną – *Pseudomonas aeruginosa*.

Na aktywność moksyflokscyny nie wpływają swoiste mechanizmy oporności na antybiotyki beta-laktamowe, aminoglikozydy, makrolidy i tetracykliny obecne w szczepach opornych na ww. leki. Zwykle nie występuje oporność krzyżowa między moksyflokscyną i wymienionymi grupami antybiotyków; występuje natomiast oporność krzyżowa z innymi chinolonami.

Po podaniu *p.o.* moksyflokscyna wchłania się bardzo szybko i prawie całkowicie; całkowita dostępność biologiczna wynosi ok. 91%; t_{max} 0,5-4 godzin. Najwyższe stężenia występują w makrofagach płucnykowych, płynie po-

krywającym nabłonek dróg oddechowych, polipach nosa, zatokach, błonie śluzowej oskrzeli, ślinie, płynie pęcherzowym, płynie śródmiąższowym, żeńskich narządach płciowych.

Lewoflokscyna

Antybiotyk syntetyczny o podobnym mechanizmie działania jak moksyflokscyna.

Skuteczność stosowania ogólnego potwierdzono w badaniach klinicznych w stosunku do tlenowych bakterii Gram-dodatnich: *Enterococcus faecalis*, metycylinowrażliwe szczepy gronkowców *Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, paciorkowce grupy C i G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, średnio wrażliwy i oporny na penicylinę *Streptococcus pyogenes*; tlenowych bakterii Gram-ujemnych – *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* wrażliwy i oporny na ampicylinę, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*. Aktywna jest również w stosunku do *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

W badaniach *in vitro* stwierdza się oporność krzyżową między lewoflokscyną i innymi fluorochinolonami.

Lewoflokscyna podana *p.o.* jest wchłaniana szybko i niemal całkowicie, t_{max} – ok. 1 godziny. Całkowita dostępność biologiczna wynosi ok. 100%. Lewoflokscyna dobrze przenika do błony śluzowej oskrzeli, wydzieliny nabłonka dróg oddechowych i płynu wewnątrzpęcherzowego. Stężenie w tkance płucnej znacznie przewyższa stężenie w surowicy. Po podaniu *p.o.* i *i.v.* $t_{1/2}$ lewoflokscyny wynosi 6-8 godzin.

» Kryteria doboru antybiotyku

Powodzenie terapii antybiotykiem zależy od szeregu kryteriów. Najważniejsze z nich to: czy zakażenie na pewno ma etiologię bakteryjną, gdyż w zakażeniach dróg oddechowych domi-

nuje etiologia wirusowa; czy u pacjenta wcześniej zastosowano leczenie antybiotykami, a jeśli tak, to utrzymujące się objawy zakażenia powinny być wskazaniem do wykonania badania mikrobiologicznego w celu potwierdzenia etiologii bakteryjnej i zastosowania antybiotykoterapii celowanej na podstawie antybiogramu.

Jeśli podejmowane jest leczenie empiryczne, należy uwzględnić najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny – w zależności od rodzaju zakażenia, a także jak kształtuje się wrażliwość na antybiotyki szczepów powodujących zakażenia w Polsce. Ponadto istotne jest uwzględnienie właściwości farmakokinetycznych/farmakodynamicznych leku, co zapewni skuteczną eradykację patogenu.

Bardzo istotną kwestią jest właściwe poinformowanie pacjenta dotyczące częstotliwości i sposobu przyjmowania antybiotyku, a także konieczności przestrzegania zalecanego czasu trwania terapii. Nie bez znaczenia pozostaje również aspekt ekonomiczny, gdyż zbyt wysoka cena leku może spowodować, że pacjent nie wykupi przepisanego leku [12].

» Podsumowanie

Szeroki wachlarz różnych grup antybiotyków pozwala na dobór odpowiedniego dla każdego przypadku infekcji. Istotne jest jednak zastosowanie antybiotyku wykazującego skuteczność w stosunku do czynnika etiologicznego. Dlatego podstawą jest określenie lekowrażliwości izolowanego szczepu. Podanie antybiotyku powinno być poprzedzone pobraniem materiału biologicznego. Zastosowanie leczenia empirycznego może być wówczas skorygowane po uzyskaniu antybiogramu. Wskazaniem jest brak poprawy stanu chorego po upływie 48 godzin.

Równie istotne jest też dobranie dawki antybiotyku oraz określenie częstotliwości jego po-

dawania. Należy uwzględnić także działania niepożądane, interakcje z innymi antybiotykami, lekami i chemioterapeutykami, celem uzyskania najwyższej skuteczności leczenia przy zminimalizowaniu do maksimum negatywnych działań zastosowanego antybiotyku na stan pacjenta.

W dobie powszechnego stosowania chemio- i antybiotykoterapii, często zbędnej ze względu na etiologię choroby, wykorzystywanie w terapii preparatów i leków pochodzenia roślinnego jest szczególnie istotne. Ma to znaczenie zwłaszcza w infekcjach górnych dróg oddechowych, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa i zatok obocznych nosa, które są indukowane infekcjami wirusowymi.

Właściwe zastosowanie tych leków i preparatów, adekwatne do stanu chorobowego, umożliwi ograniczenie bezkrytycznego podawania antybiotyków, a tym samym przyczyni się do obniżenia generowania w populacji kraju bakteryjnych szczepów, które wykazują coraz większą oporność na wiele powszechnie stosowanych antybiotyków. © P

Piśmiennictwo:

1. Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:234-40.
2. Dzierżanowski D, Jurkiewicz D, Zielenik-Jurkiewicz B. Zakażenia w otaryngologii. Wyd. 1. Alfa Medica Press. Bielsko-Biała 2002; 80-107.
3. Kuthan R. Antybiotykoterapia zakażeń układu oddechowego z uwzględnieniem aktualnych wytycznych. *Gabinet Prywatny* 2013;3:33-46.
4. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf>
5. Del Mar C. Antibiotics for acute respiratory tract infections in primary care. *BMJ* 2016;354:i3482.
6. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004;24(1):171-181.
7. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>
8. Kuthan R. Zastosowanie amoksylicyny z kwasem klawulanowym w przypadkach klinicznych. *Lek w Polsce* 2014;2:15-26.
9. https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=89
10. Dorca J, Padrones S, Manresa F. Macrolides and lower respiratory tract infections. *Eur Respir Mon* 2004;28:78-93.
11. Emeryk A, Mazurek H, Pirożyński M i wsp. Macrolide antibiotics in respiratory diseases. Recommendations of the Polish Expert Group – AD 2015. *Pneumol Alergol Pol* 2016;84:62-80.
12. <https://www.medscape.org/viewarticle/877581>

Autor korespondujący:

dr n. med. Robert Tomasz Kuthan
rkuthan@yahoo.com

Nadesłano: 08.02.2018; Copyright: © Medyk Sp. z o.o.