

Współczesne metody leczenia farmakologicznego infekcyjnych chorób zapalnych kości i szpiku kostnego

Contemporary drug treatment of inflammatory diseases of bones and bone marrow

Marcin Mostowy^{1,3}, dr n. farm. Joanna J. Sajkowska-Kozielewicz^{2,3}

¹ Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Interdyscyplinarne Koło Naukowe Pharm-Med, Naukowcy dla Studentów

PDF www.lekwpolisce.pl

Streszczenie: Choroby zapalne kości i szpiku znane są od starożytności. Dzięki rozwojowi technik obrazowania oraz diagnostyki laboratoryjnej coraz łatwiejsze jest ustalenie miejsca występowania zapalenia i wdrożenie terapii celowanej. Mimo to choroby zapalne kości i stawów wciąż stanowią wyzwanie dla lekarzy, a uzyskane wyniki leczenia nie zawsze są zadowalające. Tym bardziej ważna jest aktywna prewencja ich występowania, polegająca m.in. na edukacji, promocji zdrowego stylu życia i szkoleniu pracowników ochrony zdrowia. **Słowa kluczowe:** *osteomyelitis*, choroby zapalne, leki.

Abstract: Inflammatory diseases of bones and bone marrow were already described in the ancient times. Thanks to the rapid development of imaging and diagnostics techniques, it becomes more feasible to precisely target the diseased area. Nevertheless, these ailments are still difficult to treat effectively. Therefore, active prevention of these diseases by education, promotion of healthy lifestyle and training health practitioners is very important. **Keywords:** *osteomyelitis*, inflammatory diseases, drugs.

» Wprowadzenie

Kości stanowią niezbędny do życia, bogato unaczyniony i aktywny metabolicznie narząd ludzkiego organizmu. Oprócz funkcji podporowych i ochronnych odgrywają ważną rolę w gospodarce fosforanowo-wapniowej, a zawarty w nich szpik kostny pełni funkcję krwiotwórczą. Podobnie jak w każdym innym narządzie, w obrębie kości może dojść do rozwoju stanu zapalnego – grupa chorób zapalnych kości i szpiku kostnego (łac. *osteomyelitis*; czasami używany łacynizm – *osteomielit*) obejmuje choroby wywołane przez drobnoustroje patogenne oraz nieliczne i rzadkie choroby nieinfekcyjne. Wszystkie one przy braku leczenia prowadzą do utraty masy kostnej i destrukcji kości. W wyniku przedłużającego się zapalenia dochodzi do gromadzenia się ropy, która poprzez mechaniczny ucisk może spowodować niedokrwienie tkanki kostnej, cze-

go następstwem może być oddzielenie się obumarłych fragmentów kości, tzw. martwaków kostnych. Oprócz zaburzenia funkcji podporowej prowadzi to do powstania utajonych ognisk infekcji – dla leczenia kluczowe jest chirurgiczne usunięcie zmian martwiczych [1,2].

Według klasycznej klasyfikacji Waldvogela zapalenia infekcyjne dzielą się na: krwiopochodne, szerzące się przez ciągłość z okolicznych tkanek oraz związane z upośledzoną perfuzją (tab. 1) [1,3].

» Czynniki infekcyjne

Głównym czynnikiem infekcyjnym są oportunistyczne gronkowce, które odpowiadają za ok. 75% przypadków choroby. Po wykonaniu posiewu mikrobiologicznego najczęściej wykrywane są gatunki *Staphylococcus aureus* oraz *Staphylococcus epidermidis*, poza nimi chorobotwórcze są *Strep-*

tococcus pyogenes, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*. Niebezpieczne są zatem bakterie posiadające zdolność zakotwiczenia się do wielu spośród białek odsłanianych na skutek uszkodzenia tkanek łącznych, m.in. do kolagenu i fibronektyny. W przypadku *S. aureus* możliwa jest internalizacja bakterii przez osteoblasty, co przy braku prawidłowo działających mechanizmów apoptozy przyczynia się do rozwijania przewlekłej postaci choroby.

Szczepy bakterii posiadające zdolność do przeżycia po zinternalizowaniu określane są mianem *Small Colony Variants* (SCV). Cechuje je wolne tempo wzrostu oraz wywoływanie nawrotów choroby. Leczenie jest wówczas utrudnione, gdyż duża część antybiotyków nie osiąga wysokiego stężenia wewnątrz osteoblastów. Istnieją doniesienia wskazujące, iż miejscowe stosowanie gentamycyny może skutkować różnicowaniem się bakterii w kierunku SCV. *S. aureus* wydziela również charakterystyczne dla tego gatunku białko A. Warto pamiętać, że stymuluje ono apoptozę osteoblastów i hamuje ich aktywność kościotwórczą, jednocześnie nasilając resorpcję tkanki kostnej przez osteoklasty [1,4-8].

» Diagnostyka

Diagnostyka chorób zapalnych kości i szpiku kostnego jest utrudniona ze względu na znaczną zmienność obrazu klinicznego. Pierwsze objawy oraz zmiany radiologiczne pojawiają się zazwyczaj dopiero po ok. 2 tygodniach trwania choroby. Do objawów lokalnych należą ból, obrzęk oraz zaczerwienienie i podwyższenie temperatury skóry, na-

tomiast wśród objawów systemowych występują gorączka i ogólne osłabienie organizmu.

Przewlekłe choroby zapalne kości mogą stanowić wyzwanie diagnostyczne, ponieważ zazwyczaj objawy ogólnoustrojowe są nieobecne, a objawy lokalne mogą występować na przemian z okresami skąpo- lub bezobjawowymi. W badaniach laboratoryjnych w przypadku zapaleń ostrych z reguły obecne będą wskaźniki stanu zapalnego, takie jak leukocytoza czy podwyższony poziom białka CRP [1,2].

Dodatkową wartość mają wyniki badań za pomocą scyntygrafii kości, tomografii komputerowej czy magnetycznego rezonansu jądrowego.

» Leczenie

Leczenie chorób zapalnych kości i szpiku kostnego w większości przypadków opiera się na chirurgicznym oczyszczeniu tkanek i następczej antybiotykoterapii. W niektórych przypadkach zapaleń ostrych możliwe jest odstępianie od interwencji chirurgicznej, jednak w zapaleniach przewlekłych ze względu na obecność ognisk infekcji w martwiczych tkankach jest ona zawsze niezbędnym elementem leczenia [2,9].

Interwencja chirurgiczna

W przypadku decyzji o chirurgicznym oczyszczeniu rany konieczne jest pobranie minimum trzech próbek materiału kostnego do badań mikrobiologicznych. Zalecane jest rozpoczęcie antybiotykoterapii celowanej na *S. aureus* w momencie znieczulania pacjenta – zmniejsza to ryzyko bakteriemii na skutek przedostania się patogenów do krwi

Tabela 1. Podział chorób zapalnych kości i szpiku kostnego

Typ zapalenia	Grupy narażone	Czynnik infekcyjny
Krwiopochodne	Osoby poniżej 17. r.ż. (aż 85% przypadków w tej grupie ma patogenezę krwiopochodną)	Zazwyczaj jeden gatunek
Przez ciągłość	Osoby po urazach lub zabiegach operacyjnych, w tym protezoplastykach	Często wiele gatunków
Związane z upośledzoną perfuzją	Osoby chore na cukrzycę oraz po 40. r.ż. z towarzyszącymi infekcjami okolicznych tkanek miękkich	Często wiele gatunków

podczas chirurgicznej manipulacji tkanek zmienionych zapalnie. Ze względu na czas konieczny do przeniknięcia antybiotyku z krwi do kości postępowanie to nie wpływa na wynik posiewów wykonanych z pobranych śródoperacyjnie próbek kości.

Pobieranie materiału z ewentualnych przetok ropnych daje wyniki mylące ze względu na zanieczyszczenie próbek bakteriami bytującymi na skórze [9-11].

Schemat leczenia farmakologicznego

Niestety, obecnie nie są dostępne żadne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID*). Najczęściej pojawiającym się w piśmiennictwie schematem farmakoterapii jest stosowanie przez 4-6 tygodni antybiotykoterapii parenteralnej, a następnie doustna kontynuacja leczenia [2,9].

W tym miejscu należy wspomnieć, że praca przeglądowa Cochrane nie wykazała różnicy w skuteczności leczenia doustnego i parenteralnego, jednakże autorzy ocenili jakość włączonych do pracy badań jako niską i niepozwalającą na formułowanie silnych wniosków [12].

Wytyczne włoskie zalecają antybiotykoterapię parenteralną przez 2-3 tygodnie po zabiegu chirurgicznym, a następnie 5-6 tygodni antybiotykoterapii doustnej [13].

Leczenie zapaleń krwiopochodnych kości i szpiku kostnego przy zastosowaniu jedynie antybiotykoterapii, a bez interwencji operacyjnej, ma większe szanse powodzenia niż w pozostałych typach choroby [9].

W przypadku konieczności przeprowadzenia leczenia chirurgicznego lub przy złym stanie ogólnym pacjent jest hospitalizowany, w innym wypadku możliwe jest leczenie ambulatoryjne lub domowe. Konieczne jest ściśle przestrzeganie zaleceń lekarskich i odpoczynek w łóżku. Chora kończyna musi znajdować się w pozycji poziomej lub elewacji. W celu zachowania sprawności i zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zaleca się ćwiczenia zdrowej kończyny.

Odrębny, szeroki temat objęty Konsensusem Filadelfijskim 2018 stanowi też leczenie zakażeń kości i szpiku kostnego powstałych na podłożu implantów ortopedycznych [14,15].

Wybór leku

Skuteczność leczenia farmakologicznego jest w oczywisty sposób zależna od farmakokinetyki leku przeciwdrobnoustrojowego – stężenie osiągnięte w tkance kostnej musi być wyższe od minimalnego stężenia skutecznego przeciwko danej drobnoustrojowi. Podstawowe grupy antybiotyków o wykazanej dobrej penetracji do kości to: beta-laktamy, makrolidy oraz chinolony.

- **Beta-laktamy** – w kościach osiągają od 5% do 20% stężenia osocznego, jednak zazwyczaj jest to stężenie wystarczające. Wykazywano wyższe stężenia beta-laktamów w kościach objętych procesem zapalnym, o ile w jego przebiegu nie doszło do niedokrwienia kości [8].
- **Makrolidy** – niestety osiągnięte przez leki z tej grupy antybiotyków wysokie stężenia w kościach mogą wynikać nie z obecności w przestrzeni pozakomórkowej, lecz w makrofagach. Również przenikają one do wnętrza osteoblastów [8].
- **Chinolony** – posiadają zdolność wiązania się z wapniem nieorganicznym, co prawdopodobnie jest przyczyną osiąganych przez nie podczas terapii wysokich stężeń w przestrzeni pozakomórkowej kości. Chinolony, a zwłaszcza moksyflokscyna, są skutecznym lekiem przeciwko wariantom SCV, gdyż przenikają do wnętrza osteoblastów [16].

Rifampicyna

Obecnie najskuteczniejszym antybiotykiem przeciwko SCV jest rifampicyna (antybiotyk ansamycynowy). Jedną z przyczyn tej skuteczności jest fakt, iż hamuje ona syntezę białek bakteryjnych koniecznych do przeżycia bakterii, a nie proces replikacji – mechanizm obronny SCV, jakim jest zmniejszenie aktywności podziałowej, nie jest przeciw niej skuteczny.

Ze względu na spontaniczne występowanie bakterii opornych zawsze należy ją stosować w połączeniu z innym lekiem o wykazanej skuteczności, np. z cyprofloksacyną lub kwasem fusydowym [17,18]. Rifampicyna stosowana miejscowo wykazuje zdolność penetrowania biofilmu, czyli specyficznej struktury wytwarzanej przez mikrokolonie bakteryjne, otoczonej wytwarzanymi przez nie związkami organicznymi i nieorganicznymi. Tworzenie przez bakterie biofilmu znacznie utrudnia ich eradykację przez antybiotyki lub układ odpornościowy [18,19].

Wankomycyna

Wysoką skuteczność przeciwko SCV wykazuje także wankomycyna (antybiotyk glikopeptydowy), jednakże leczenie może być nieskuteczne w przypadku opornych na nią szczepów *S. aureus*. Co więcej, wankomycyna osiąga stężenie lecznicze w kościach dopiero po 48-72 godzinach od rozpoczęcia leczenia. Na korzyść tego antybiotyku świadczą jednak wyniki 5-letnich badań bakteriologicznych przeprowadzonych w referencyjnym ośrodku ortopedycznym w Otwocku, podczas których nie wykryto ani jednego szczepu bakterii opornych na wankomycynę. Ze względu na fakt, iż do tego ośrodka przyjmowanych jest wielu pacjentów pierwotnie bezskutecznie leczonych w innych szpitalach, może to wskazywać na skuteczność stosowania wankomycyny w Polsce [8,18,20].

Daptomycyna

W ostatnich latach rosnącą popularność w leczeniu trudnych przypadków zapaleń kości i szpiku kostnego zyskuje daptomycyna, antybiotyk skierowany wyłącznie przeciwko bakteriom Gram(+) [21]. Obecnie w literaturze nie ma prospektywnych randomizowanych badań klinicznych, jednak badania retrospektywne sugerują, że daptomycyna może w tej grupie pacjentów stanowić skuteczny i stosunkowo dobrze tolerowany antybiotyk [21]. Co więcej, daptomycyna może okazać się dobrą alternatywą dla wankomycyny w przypadku zakażenia szczepami MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus*

aureus) [22]. Warto jednak zaznaczyć, że w Charakterystyce Produktu Leczniczego daptomycyny obecnie nie jest ujęte wskazanie leczenia zakażeń kości i szpiku kostnego, zatem jej stosowanie w przypadku *osteomyelitis* ma charakter off-label.

Antybiotyki stosowane miejscowo

Antybiotyki stosowane są także miejscowo, na przykład za pomocą nasączonej nimi biodegradowalnej gąbki, jednak skuteczność tej metody jest niepewna. Istnieją również systemy niebiodegradowalne, ale ich użycie wiąże się z koniecznością późniejszego usunięcia, co stwarza ryzyko infekcji [1].

Leczenie wspomagające

Podczas leczenia *osteomyelitis* często istnieje konieczność stosowania także leków przeciwbólowych. Zazwyczaj pacjentom przynoszą ulgę analgetyki nieopiodowe (paracetamol, NLPZ) lub w razie wyczerpania ich skuteczności – słabe opioidy (kodeina, tramadol, leki złożone zawierające te opioidy i NLPZ); zazwyczaj nie ma konieczności przyjmowania silnych opioidów (morfina, fentanyl).

Z powodu prowadzenia długotrwałej antybiotykoterapii pacjenci powinni pamiętać o stosowaniu diety bogatej w produkty zawierające szczepy żywych kultur bakterii, takie jak jogurty, kefiry, probiotyki i prebiotyki.

Często w ramach leczenia wspomagającego stosuje się również terapię hiperbaryczną i immunoterapię.

» Zapobieganie chorobom zapalnym kości i szpiku kostnego

1. Przy infekcjach protezowych: odpowiednie przygotowanie pacjenta do zabiegu, w tym profilaktyka antybiotykowa oraz maksymalne skrócenie czasu pobytu pacjenta na oddziale przed wykonaniem zabiegu.
2. Przy infekcjach pourazowych: oczyszczenie rany i odpowiednie jej zaopatrzenie.

3. Przy infekcjach niedokrwiennych: podstawą zapobiegania tej postaci choroby jest szeroko pojęta profilaktyka zdrowego stylu życia, ponieważ **najczęstszą przyczyną niedokrwiennych chorób zapalnych kości i szpiku kostnego jest tzw. stopa cukrzycowa, dotykająca w Polsce ok. 1,7% chorych na cukrzycę.** W świetle powyższych należy wyraźnie podkreślić rolę aktywnej prewencji jej rozwoju: zbilansowana dieta, regularny, dostosowany do możliwości wysiłek fizyczny, aktywny tryb życia, regularne badania poziomu glukozy we krwi; u osób już chorujących zaś ścisła kontrola przebiegu choroby [23,24].

» Podsumowanie

Choroby zapalne kości i szpiku kostnego to grupa schorzeń mogących w znaczny sposób ograniczyć możliwości funkcjonowania chorego, a nawet doprowadzić do trwałego inwalidztwa i zgonu. Z tego powodu, jak również ze względu na istotne trudności terapeutyczne, niezmiernie istotne jest aktywne zapobieganie ich występowaniu. Ze strony pacjenta zapobieganie powinno polegać na profilaktyce zdrowego stylu życia. Natomiast ze strony pracowników ochrony zdrowia bardzo ważne jest prawidłowe postępowanie w obliczu sytuacji stwarzających ryzyko rozwoju choroby, takich jak zabiegi operacyjne oraz rozwijające się na podłożu cukrzycy zmiany niedokrwienne tkanek miękkich stóp. © P

Piśmiennictwo:

- Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A i wsp. *J. Clin. Microbiol. Rev.* 2018.;31:1-25.
- Lima A, Oliveira PR, Carvalho VC i wsp. *Brazilian J. Infect. Dis.* 2014;18:526-534.
- Waldvogel F, Medoff G, Swartz M. N. *Engl. J. Med.* 1970:198-206.
- Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC. i wsp. *Microbial Pathogenesis* 1995;19:409-419.
- Eiff CV, Bettin D, Proctor RA. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1250-1251.
- Jevon M, Guo C, Ma B. i wsp. *Infect Immun.* 1999;67:2677-2681.
- Johns BE, Purdy KJ, Tucker NP i wsp. *Microbiol Insights.* 2015;8:15-23.
- Oliveira PR, Lima A LM. *Curr Orthop Pract.* 2017;28(2): 208-212.
- Lew DP, Waldvogel FA. *Lancet.* 2004;364(9431):369-379.
- Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG. i wsp. *JAMA Internal Medicine.* 2006;166(1):95-100.
- Wu JS, Gorbachova T, Morrison WB i wsp. *Am. J. Roentgenol.* 2007;188:1529-1534.
- Conterno LO, Turchi MD. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(9).
- Esposito S, Leone S, Bassetti M i wsp. *Infection.* 2009;37(6):478-496.
- Janusz A, Bartoszewicz M. *Forum Zakażeń.* 2018;9(6):379-383.
- Philly DI. *International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infection.* 2018.
- Landersdorfer CB, Kinzig M, Jürge B. i wsp. *Clin. Pharmacokinet.* 2009;48(2):89-124.
- Berdal JE, Skråmm I, Mowinckel P i wsp. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005;11:843-845.
- Coiffier G, Albert JD, Arvieux C i wsp. *Jt. Bone Spine.* 2013;80:11-17.
- Sanchez CJ, Shiels SM, Tennent DJ i wsp. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015;473:2874-2884.
- Grajek A, Białecki J, Marczyński W i wsp. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2015;17(3):275-288.
- Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016 Mar 15;15:18. doi: 10.1186/s12941-016-0130-8. PubMed PMID: 26976128; PubMed Central PMCID: PMC4791778.
- Liang SY, Khair HN, McDonald JR, Babcock HM, Marschall J. Daptomycin versus vancomycin for osteoarticular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a nested case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Apr;33(4):659-64. doi: 10.1007/s10096-013-2001-y. Epub 2013 Nov 3. PubMed PMID: 24186726; PubMed Central PMCID: PMC3955410.
- Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R. i wsp. *Pol Arch Med Wewn.* 2009; 119(9):533-540.
- Zhang P, Lu J, Jing Y i wsp. *Ann. Med.* 2017;49(2):106-116.

dr n. farm. Joanna Sajkowska-Kozielewicz
jsajkowska@gmail.com

Nadeslano: 19.04.2019; Copyright© Medyk Sp. z o.o.