Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Obecne możliwości leczenia ciężkich zakażeń z udziałem antybiotyków

Beata Kowalska-Krochmal | Katedra i Zakład Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Odkrycie penicyliny w 1929 roku rozpoczęło erę antybiotykoterapii. Wiek dwudziesty stał się okresem wprowadzenia do leczenia kilkuset różnych leków o działaniu przeciwbakteryjnym, charakteryzujących się odmiennymi właściwościami zarówno farmakokinetycznymi, jak i farmakodynamicznymi. Ta różnorodność antybiotyków, wzbogacona w kolejnych latach nowymi cefalosporynami, fluorochinolonami, penicylinami w połączeniu z inhibitorami beta-laktamaz, dała rozległe możliwości leczenia zakażeń. Powszechna dostępność antybiotyków i wiara w ich nieograniczoną skuteczność przyczyniła się jednak do nadużywania leków w terapii, stosowania preparatów nieodpowiednich do miejsca infekcji, rodzaju drobnoustroju i stanu klinicznego pacjenta. Obserwowano również dowolność dawkowania i czasu leczenia antybiotykiem. W konsekwencji te działania doprowadziły do znacznego obniżenia skuteczności terapii zakażeń. Po ponad 70 latach stosowania antybiotyków leczenie zakażeń stało się prawie tak trudne, jak w czasach przed penicyliną, szczególnie u najciężej chorych, takich jak pacjenci oddziałów intensywnej terapii, hematologicznych, po przeszczepach. Obecnie na świecie podejmowane są wielorakie działania mające na celu przywrócenie aktywności antybiotykom i skuteczności leczenia infekcji. Podstawą tych działań jest:

- powrót do podstawowej wiedzy o antybiotykach i drobnoustrojach;
- śledzenie zmian we wrażliwości szczepów bakterii na antybiotyki i pojawiania się nowych mechanizmów lekooporności;
- zrozumienie relacji lek–drobnoustrój–gospodarz;
- właściwa ocena stanu chorego;
- określenie miejsca infekcji;
- wczesna diagnostyka zakażeń;
- tworzenie rekomendacji antybiotykoterapii zakażeń, zarówno poszczególnych układów, jak i uogólnionych.

Przy doborze antybiotyku do terapii należy wziąć pod uwagę zakres działania leku wobec poszczególnych drobnoustrojów, podatność na mechanizmy oporności bakterii, zdolność do indukcji oporności czy też możliwość penetracji do miejsca infekcji. Informacje na ten temat są dostępne i propagowane wraz z wprowadzeniem antybiotyków do praktyki lekarskiej. Należy mieć jednak świadomość, że wiedza o lekach ulega modyfikacji. Wieloletnie stosowanie antybiotyków, liczne badania kliniczne i doświadczenia *in vitro* przynoszą nowe informacje o antybiotykach. Nowoczesne metody badawcze pozwalają lepiej poznać, co dzieje się z lekiem w ustroju, czy ma on zdolność penetracji do określonych narządów, a także w jakim stopniu działa na dany drobnoustrój. Długotrwałe stosowanie antybiotyków sprzyja narastaniu oporności wśród bakterii, a to z kolei przyczynia się do utraty aktywności leków wobec określonych patogenów.

Wiele zmian dotyczy choćby wankomycyny. Okazało się, że postrzegana przez wszystkich jako antybiotyk o dobrej penetracji do tkanek i narządów tak naprawdę wysokie stężenia osiąga jedynie w surowicy. Natomiast stężenie wankomycyny w skórze, tkankach miękkich oraz w kościach wynosi jedynie 9–12% stężeń osiąganych w surowicy, w tkance płucnej 5–40%, mięśniu sercowym 12% [1, 2]. Mimo tych danych, rekomendacje dotyczące wankomycyny opublikowane w latach 2009 [2] i 2011 [3] nie ograniczyły jej stosowania tylko do zakażeń krwi, zwróciły jednak uwagę na ścisłą korelację pomiędzy penetracją a stopniem stanu zapalnego oraz pomiędzy aktywnością antybiotyku a stopniem lekowrażliwości – MIC [2, 3]. Wielu autorów [4–7] wykazało, że wankomycyna była skuteczna w zakażeniach *Staphylococcus aureus*, gdy stopień wrażliwości wynosił nie więcej niż 0,5 µg/ml, mimo tego że wyższe wartości MIC, tj. 1–2 µg/ml, również świadczą o wrażliwości szczepu gronkowca. Istnieje więc wskazanie, aby w zakażeniach *S. aureus* stosować wankomycynę tylko przy wysokim stopniu wrażliwości szczepu, natomiast gdy MIC glikopeptydu wynosi 1–2 µg/ml należy rozważyć terapię innym antybiotykiem. Badania własne, których wyniki opublikowano w 2011 roku [8] wykazały, że jedynie 1,5% szczepów *S. aureus* charakteryzowała wartość MIC 0,5 µg/ml; tylko więc w minimalnym odsetku przypadków zakażeń gronkowcem złocistym można spodziewać się sukcesu klinicznego po podaniu wankomycyny.

> *Przy doborze antybiotyku do terapii należy wziąć pod uwagę zakres działania leku wobec poszczególnych drobnoustrojów, podatność na mechanizmy oporności bakterii, zdolność do indukcji oporności czy też możliwość penetracji do miejsca infekcji.*

Zmianie uległa również wiedza na temat zakresu działania takich antybiotyków jak ciprofloksacyna czy amoksycylina

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

z klawulanianem potasu. Oba antybiotyki powszechnie uważane są za leki o szerokim spektrum aktywności. Jednak najnowsze dane dowodzą, że ciprofloksacyna ma słabą aktywność wobec gronkowców, nikłą wobec bakterii beztlenowych oraz brak aktywności wobec *Streptococcus pneumoniae* i *Enterococcus* spp. [9]. Obniżeniu uległa także wrażliwość Gram-ujemnych pałeczek jelitowych na amoksycylinę z klawulanianem. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów pałeczki jelitowe izolowane w Polsce wykazują oporność lub zmniejszoną wrażliwość na ten antybiotyk (wyjątek stanowią wrażliwe szczepy *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* z moczu) [10]. To też tłumaczy wprowadzenie ograniczenia w empirycznym stosowaniu amoksycyliny z klawulanianem w zakażeniach innych niż układu moczowego. Najnowsze europejskie zalecenia [9] wyłączyły dodatkowo, obok ciprofloksacyny, wszystkie inne fluorochinolony z terapii zakażeń szczepami *Enterococcus* spp.

Wybór antybiotyku do terapii powinien być jak najczęściej wspierany wynikami badań mikrobiologicznych. Dane z tych badań coraz częściej wskazują na mieszaną etiologię zakażeń z udziałem drobnoustrojów wieloopornych. Udział w infekcjach gronkowców metycylinoopornych, enterokoków opornych na wysokie stężenia aminoglikozydów i/lub glikopeptydów, pałeczek jelitowych wytwarzających betalaktamazy o szerokim spektrum, w tym najnowsze karbapenemazy typu KPC, NDM-1 oraz wieloopornych pałeczek niefermentujących znacznie utrudnia lub wręcz uniemożliwia

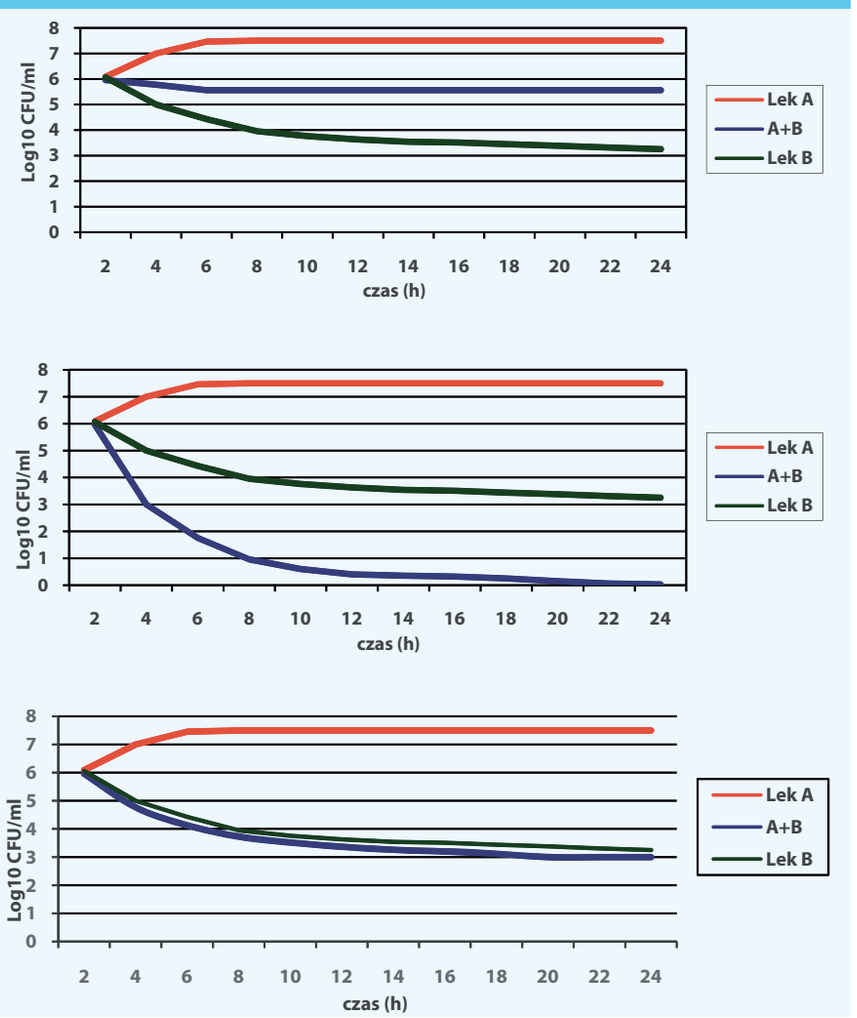
> *Najnowsze europejskie zalecenia wyłączyły dodatkowo, obok ciprofloksacyny, wszystkie inne fluorochinolony z terapii zakażeń szczepami Enterococcus spp.*

dobór aktywnego antybiotyku. W takich przypadkach w ostatnim czasie sugerowana jest terapia skojarzona. Nie jest to nowa koncepcja leczenia, przez wiele lat nie było jednak potrzeby jej stosowania, z uwagi na skuteczność monoterapii. Obecnie, przy braku innych opcji, jest sugerowana szczególnie w zakażeniach mieszanych i wywołanych wieloopornymi pałeczkami Gram-ujemnymi. Wymaga jednak dużej ostrożności przy doborze leków, tak aby nie doprowadzić do efektu antagonizmu, gdzie suma działania leków w skojarzeniu jest niższa niż każdego z osobna (Ryc. 1A). Antybiotyki wybrane do tego rodzaju leczenia powinny dać efekt synergizmu (Ryc. 1B) lub addycji (Ryc. 1C). Dopuszczone jest kojarzenie różnych antybiotyków ze sobą, w tym bakteriostatycznych, jak klindamycyna, makrolidy, tetracykliny, tygecyklina z bakteriobójczymi, np. beta-laktamami czy fluorochinolonami), jak też określonych preparatów z grupy bakteriobójczych. W terapii skojarzonej stosowane są też na nowo odkryte, choć dawno wprowadzone do praktyki klinicznej kolistyna, fosfomycyna czy rifampicyna.

Makrolidy stanowią niezwykle cenną grupę antybiotyków stosowanych zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym. Ich skuteczność, poza aktywnością wobec gronkowców, paciorkowców, pałeczek krztuśca, bakterii spiralnych (*Campylobacter* spp., *Helicobacter* spp., *Treponema* spp., *Borrelia* spp., *Rickettsia* spp.), bakterii atypowych (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma* spp.) oraz wobec *Neisseria gonorrhoeae* i *Moraxella catarhallis*, tłumaczona jest wieloma innymi cechami:

- osiąganiem wysokich stężeń wewnątrzkomórkowych;
- właściwościami immunomodulującymi; zahamowanie procesów chemotaksji, aktywności żernej fagocytów, wpływ na obniżenie wytwarzania mediatorów procesów zapalnych;
- działaniem mukoregulatorowym; zmniejszenie ilości, gęstości i upłynnienie wydzieliny dolnych dróg oddechowych;

Ryc. 1. Efekty działania antybiotyków w skojarzeniu: antagonizm (Ryc. 1A), synergizm (Ryc. 1B), addycja (Ryc. 1C).



Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

- hamowaniem adherencji *Streptococcus pneumoniae* do komórek nabłonka dróg oddechowych;
- zdolnością do hamowania syntezy czynników wirulencji szczepów bakteryjnych, w tym produkowanych przez *Pseudomonas aeruginosa* toksyn: pyocjaniny, egzotoksyny A, flageliny, a także enzymów jak laktaza, lecytynaza, DNA-zy, proteazy;
- możliwością blokowania tworzenia biofilmu bakteryjnego poprzez hamowanie autoinduktorów biorących udział w Quorum Sensing [11–13].

Zakres aktywności, jak i powyższe cechy sprawiają, że makrolidy mają szczególne znaczenie w zakażeniach dróg oddechowych, a także w zakażeniach skóry i tkanek miękkich, dróg moczowo-płciowych, przewodu pokarmowego. Te właściwości przyczyniają się również do wykorzystywania antybiotyków w terapii skojarzonej nie tylko w zakażeniach z udziałem bakterii, które mieszczą się w spektrum aktywność makrolidów, ale również w infekcjach wieloopornymi Gram-ujemnymi pałeczkami jelitowymi i niefermentującymi. Opisano ich synergistyczne działanie z:

- metronidazolem – poszerzenie zakresu działania w zakażeniach mieszanych z beztlenowcami,
- beta-laktamem – w ciężkich zapaleniach płuc,
- rifampicyną w atypowych zapaleniach płuc,
- kolistyną (+ azytromycyna) – w zakażeniach wieloopornymi pałeczkami Gram-ujemnymi, szczególnie *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. [14–17].

Skojarzona terapia makrolidem z beta-laktamem jest często wymienianą opcją terapeutyczną, zwłaszcza u chorych z ciężką postacią pozaszpitalnego zapalenia płuc (ang. community acquired pneumonia – CAP). Niemieccy autorzy wykazali, że kombinacja makrolidu z cefalosporyną (cefotaksym/ceftriakson) lub z amoksycyliną z klawulanianem przyczyniła się do znacznie niższej śmiertelności w ciągu 14-dniowego leczenia niż monoterapia beta-laktamem (2% *vs.* 6,6%) [14]. Przewagę terapii skojarzonej z udziałem makrolidu u pacjentów z CAP potwierdzili również Lodise i wsp. [15] oraz Loeches i wsp. [16]. Pierwsza grupa autorów stwierdziła 8,2% przypadków śmiertelnych po 14-dniowej terapii makrolidem w kombinacji z cefalosporyną III/IV generacji w porównaniu do 26,8% w grupie leczonych fluorochinolonem. Druga grupa autorów zaś na podstawie wieloośrodkowych badań w Europie wykazała, że dodatek makrolidu do terapii skojarzonej przyczyniał się do znacznie niższej śmiertelności niż w przypadku terapii skojarzonej z udziałem fluorochinolonu (26,1% *vs.* 46,3%). W literaturze wskazuje się również na fakt, iż należy unikać w zakażeniach paciorkowcowych połączenia makrolidu z penicyliną z uwagi na obserwowany efekt antagonizmu [18, 19].

W terapii wielolekowej dużą rolę odgrywa klindamycyna, antybiotyk o wąskim zakresie działania, aktywny przede wszystkim wobec Gram-dodatnich ziarniaków z rodzaju *Staphylococcus* i *Streptococcus*, jak i wobec bakterii beztlenowych. Podobnie jak makrolidy, jest ona powszechnie stosowana w lecznictwie otwartym oraz w zakażeniach chirurgicznych, dermatologicznych i w stomatologii. W terapii skojarzonej znane jest jej podawanie z metronidazolem dla wzmocnienia aktywności wobec bakterii beztlenowych, w tym szczególnie *Bacteroides fragilis*. Ważna dla skutecznego leczenia jest również kombinowana terapia klindamycyną z penicyliną w martwiczym zapaleniu powięzi wywołanym przez *Streptococcus pyogeneus* czy w połączeniu z innymi beta-laktamami w zakażeniach *S. aureus*. Skojarzenie klindamycyny z glikopeptydem może dać zróżnicowany efekt, łącznie z antagonizmem, szczególnie gdy szczepy charakteryzuje fenotyp jednoczesnej oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminę B (MLSB) [20]. Wykorzystywanie klindamycyny w terapii skojarzonej wynika nie tylko z przeciwbakteryjnej aktywności linkozamidów, ale również, co wymaga podkreślenia, ze zdolności tych antybiotyków do hamowania syntezy białek, w tym również toksyn odpowiedzialnych za ciężkie, rozległe konsekwencje zakażeń. Klindamycyna ma także dłuższy niż beta-laktamy efekt poantybiotykowy, co również może sprzyjać wzmocnieniu terapii. Zdolność hamowania syntezy białek stała się jedną z przyczyn wykorzystania klindamycyny w terapii skojarzonej w zakażeniach Gram-ujemnymi pałeczkami, mimo tego, że antybiotyk ten nie ma w swoim spektrum działania pałeczek jelitowych i niefermentujących. Cenną właściwością linkozamidu jest możliwość hamowania produkcji toksyn bakteryjnych, w tym tych wytwarzanych przez *P. aeruginosa*, derepresji indukowanych enzymów AmpC, wytwarzanych w dużych ilościach przez szczepy z rodzaju *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, dodatkowo, podobnie jak makrolidy, wykazuje działanie immunomodulujące, ograniczające proces zapalny [11, 12, 21]. Skojarzona terapia z klindamycyną daje więc np. szansę na przywrócenie cefalosporynom aktywności zahamowanej w wyniku działania enzymów AmpC. Klindamycyna może również zwiększyć skuteczność terapii aztreonamem lub aminoglikozydami (gentamicyną), szczególnie w zakażeniach mieszanych z udziałem wieloopornych pałeczek Gram-ujemnych i beztlenowców [22].

> *Makrolidy stanowią niezwykle cenną grupę antybiotyków. Są skuteczne zastosowane zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej wobec: gronkowców, paciorkowców, pałeczek krztuśca, bakterii spiralnych (Campylobacter spp., Helicobacter spp., Treponema spp., Borrelia spp., Rickettsia spp.), bakterii atypowych (Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Legionella spp., Ureaplasma spp.) oraz Neisseria gonorrhoeae i Moraxella catarhallis.*

Tetracykliny to grupa antybiotyków o zróżnicowanym obecnie znaczeniu na świecie, determinowanym szczególnie odsetkiem oporności wśród bakterii. W Polsce liczba szczepów opornych na doksycyklinę jest zależna od rodzaju patogenu, i tak, zgodnie z danymi Programu Aleksander [23], oporność wśród pneumokoków wynosiła w 2008 roku około 30%. Antybiotyk ten wykazuje obecnie słabą aktywność wobec Gram-ujemnych pałeczek jelitowych izolowanych w Europie w przeciwieństwie do dobrej aktywności wobec szczepów w Stanach Zjednoczonych. Tetracykliny nadal jednak stanowią jedną z ważnych i nielicznych opcji terapeutycznych w zakażeniach bakteriami atypowymi, mogą być skuteczne w leczeniu boreliozy, zakażeń wywołanych gronkowcami, paciorkowcami A, B, C, G i wrażliwymi pneumokokami, *Moraxella catarhallis*, *Haemophilus influenzae* oraz bakteriami beztlenowymi [9]. Wykazano synergistyczne działanie doksycykliny z innymi antybiotykami, takimi jak:

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

- amoksycylina z klawulanianem w pozaszpitalnym zapaleniu płuc; polscy autorzy oceniając skuteczność monoterapii amoksycyliną z klawulanianem w porównaniu z kombinacją tego beta-laktamu z doksycykliną u pacjentów z CAP, stwierdzili przewagę leczenia skojarzonego; taka kombinowana terapia empiryczna była efektywna w 85%, podczas gdy terapia jednym antybiotykiem w 45% [24];
- rifampicyna w zakażeniach protez stawowych [25];
- amikacyna w zapaleniach płuc wywołanych *Acinetobacter baumannii*; ocena na podstawie badań na szczurach [26].

Znaczenie tetracyklin, a zwłaszcza doksycykliny, w leczeniu zakażeń wzmacniają również silne właściwości przeciwzapalne, w tym zdolność do hamowania czynników prozapalnych układu odpornościowego (komórki żerne, cytokiny), wpływ na ograniczenie syntezy tlenku azotu i wolnych rodników w granulocytach, hamowanie aktywności kolagenazy, elastazy, żelatynazy syntetyzowanej w neutrofilach [27]. Niezwykle ważne wydają się również nowe dane o przeciwnowotworowych właściwościach doksycykliny. Zgodnie z dotychczasowymi badaniami [28] doksycyklina hamuje metaloproteinazy (MMPs) – mediatory rozrostu nowotworowego i przerzutów komórek rakowych, szczególnie w kościach, piersiach, prostacie. Antybiotyk hamuje proliferację, MMPs, produkcję tych białek przez komórki nowotworowe i osteoklasty, indukuje apoptozę osteoklastów. Jest to nowa, równoległa do właściwości przeciwdrobnoustrojowych, cecha tetracyklin, która może mieć znaczenie w leczeniu zakażeń u pacjentów onkologicznych.

Znaczenie doksycykliny, w leczeniu zakażeń wzmacniają również silne właściwości przeciwzapalne, w tym zdolność do hamowania czynników prozapalnych układu odpornościowego (komórki żerne, cytokiny), wpływ na ograniczenie syntezy tlenku azotu i wolnych rodników w granulocytach, hamowanie aktywności kolagenazy, elastazy, żelatynazy syntetyzowanej w neutrofilach [27]. Niezwykle ważne wydają się również nowe dane o przeciwnowotworowych właściwościach doksycykliny.

Jednym z nielicznych nowych antybiotyków jest bakteriostatyczna tygecyklina. Charakteryzuje ją szeroki zakres działania obejmujący zarówno Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne bakterie, w tym tlenowe i beztlenowe oraz brak aktywności wobec *P. aeruginosa* oraz *Proteus* spp., *Providencia* spp. i *Morganella* spp. Z uwagi na działanie wobec różnych bakterii antybiotyk ten stosowany jest zazwyczaj w monoterapii. Wskazaniem do terapii skojarzonej mogą być jednak zakażenia mieszane z udziałem szczepów, wobec których tygecyklina ma słabszą aktywność lub wykazuje brak aktywności. W badaniach *in vitro* Petersen i wsp. [29] wykazali synergizm tygecykliny z innymi antybiotykami w 24% i addycję w 76% oraz brak antagonizmu wobec Gram-ujemnych pałeczek. Najbardziej synergistyczne działanie odnotowano przy skojarzeniu tygecykliny z amikacyną (56%), z piperacyliną z tazobaktamem (50%) oraz z rifampicyną (33%). Wykazano również korzystne połączenie z kotrymoksazolem wobec *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. i *Stenotrophomonas* spp., imipenemem – *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* oraz z kolistyną – pałeczki jelitowe, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*.

W leczeniu ciężkich zakażeń więcej możliwości dają antybiotyki bakteriobójcze, również wtedy, gdy są stosowane w skojarzeniu. Łączenie tych antybiotyków ze sobą wiąże się z mniejszym ryzykiem efektu antagonizmu, wzmocnieniem działania bójczego wobec bakterii, poszerzeniem zakresu działania antybiotyków, obniżeniem ryzyka selekcji szczepów opornych, a nawet toksyczności leków. Należy jednak pamiętać, że nie wolno kojarzyć ze sobą silnych induktorów beta-laktamaz, takich jak imipenem czy niedostępny w Polsce moksalaktam, z dobrymi substratami dla enzymów bakteryjnych, czyli z cefalosporynami, monobaktamami, penicylinami.

Klasycznym przykładem terapii skojarzonej z udziałem antybiotyków bakteriobójczych jest połączenie antybiotyku z grupy penicylin z inhibitorami beta-laktamaz. Wprowadzenie preparatów zawierających oba składniki, jak np. amoksycylina z klawulanianem potasu, ampicylina z sulbaktamem, piperacylina z tazobaktamem znacznie ułatwiło stosowanie tych leków i sprawiło, że częściej myślimy o tych antybiotykach w kategorii monoterapii niż terapii skojarzonej. Na uwagę zasługuje ampicylina z sulbaktamem, gdzie nie tylko aminopenicylina, ale i inhibitor beta-laktamaz mają działanie przeciwbakteryjne, a sam sulbaktam silną aktywność wobec *Acinetobacter* spp. Preparat ten jest więc wskazany w wielu schematach terapii empirycznych jako lek I rzutu, jeśli istnieje podejrzenie zakażenia pałeczkami *Acinetobacter* spp. Właściwości tego antybiotyku dostrzegł również Zespół Roboczy ds. wprowadzania zaleceń EUCAST pod kierunkiem prof. Walerii Hryniewicz, który utrzymał możliwość stosowania ampicyliny z sulbaktamem w zakażeniach ww. rodzajem bakterii, mimo wycofania go przez EUCAST; podobne wskazania do stosowania zgodnie z zaleceniami Zespołu Roboczego utrzymały również doksycyklina, piperacylina i cefalosporyny III/IV generacji [30].

Klasycznym przykładem terapii skojarzonej z udziałem antybiotyków bakteriobójczych jest połączenie antybiotyku z grupy penicylin z inhibitorami beta-laktamaz. Na uwagę zasługuje ampicylina z sulbaktamem, gdzie nie tylko aminopenicylina, ale i inhibitor beta-laktamaz mają działanie przeciwbakteryjne.

Wśród korzystnych dla skutecznej terapii skojarzeń antybiotyków beta-laktamowych wyróżnia się również połączenia:

- kloksacylina + ceftriakson lub cefotaksym – w ciężkich pozaszpitalnych zapaleniach płuc [23];
- ampicylina + cefotaksym w zakażeniach okołoporodowych noworodków [31];
- ampicylina + ceftriakson lub cefotaksym w infekcyjnym zapaleniu wsierdzia o etiologii *Enterococcus faecalis* o wysokiej oporności na aminoglikozydy (ang. high level aminoglicoside resistance – HLAR) lub w przypadku przeciwwskazania do podania aminoglikozydu [32].

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Inne kombinacje w obrębie beta-laktamów rzadko kiedy mają uzasadnienie, zwłaszcza wobec Gram-ujemnych pałeczek. Wynika to z faktu, iż większość beta-laktamów ma to samo miejsce uchwytu w komórce bakteryjnej, tj. PBP2, łączenie ich więc w terapii przyczynia się do konkurowania o receptor i hamowania aktywności jednego leku przez drugi. Można jednak kojarzyć ze sobą beta-laktamy, gdy oddziaływują na różne białka, np. z aztreonamem, który wiąże się z białkiem PBP3, lub piperacyliną, która oprócz białka PBP2 ma powinowactwo również do PBP3 [11, 17, 22]. W ostatnim czasie w publikacji Bulik i Nicolau [33] pojawiła się sugestia o skuteczności skojarzenia dwóch karbapenemów ze sobą, tj. ertapenemu z doripenemem w przypadku infekcji wywołanej szczepami karbapenemazo-dodatnimi *Klebsiella pneumoniae* (KPC+). Według autorów enzymy KPC mają większe powinowactwo do ertapenemu, w czasie więc, gdy aktywność hydrolityczna enzymów skoncentrowana jest na tym antybiotyku, doripenem może zadziałać bakteriobójczo na *Klebsiella* spp.

Niekwestionowaną pozycję w leczeniu ciężkich zakażeń zajmuje terapia skojarzona z aminoglikozydem. Ta grupa antybiotyków wzmacnia bakteriobójczość podanych antybiotyków, poszerza ich zakres działania, obniża selekcję szczepów opornych, nadaje terapii skojarzonej przedłużenie działania poprzez efekt PAE (ang. postantibiotic efect). Od lat leczenie z udziałem piperacyliny czy też jej połączenia z tazobaktamem w skojarzeniu z amikacyną lub innym aminoglikozydem jest standardem u chorych z gorączką neutropeniczną. Ampicylina z aminoglikozydem to terapia pierwszego wyboru w zapaleniu wsierdzia. Ampicylina niszcząc ścianę komórkową *Enterococcus* spp., umożliwia penetrację aminoglikozydu do podjednostki rybosomu. Podanie samej penicyliny w zakażeniach paciorkowcowych skutkuje jedynie działaniem bakteriostatycznym, skojarzona terapia ma więc decydujące znaczenie dla wyleczenia. Innym uznanym i skutecznym połączeniem jest ampicylina z gentamicyną w zakażeniach *Listeria monocytogenes*. Bezpiecznie kojarzone z aminoglikozydem mogą być również cefalosporyny, aztreonam lub karbapenemy [34]. Zwraca się jednak uwagę, że kojarzenie beta-laktamów o szerokim zakresie działania z aminoglikozydami jest wskazane tylko u krytycznie chorych. U większości innych pacjentów dodatek aminoglikozydu zwiększa jedynie ryzyko działań niepożądanych i dysfunkcji narządowych bez wzmocnienia oddziaływania na patogen [35].

Kolejną grupą antybiotyków podawanych w skojarzeniu są fluorochinolony, charakteryzujące się szerokim zakresem działania i wysoką koncentracją tkankową. Te właściwości, jak też dostępność form doustnych sprzyjają nadużywaniu fluorochinolonów w leczeniu zakażeń. A to z kolei prowadzi do znacznego narastania oporności wśród bakterii. Selekcję szczepów opornych, szczególnie wśród Gram-ujemnych pałeczek, ograniczyć może stosowanie fluorochinolonów w terapii skojarzonej. Najczęściej, bo w około 70%, synergizm jest obserwowany przy kombinacji fluorochinolonów z beta-laktamami (ciprofloksacyna + imipenem wobec *P. aeruginosa*), rzadziej, w około 30% przypadków, przy połączeniu z aminoglikozydami [22]. Są jednak również i takie doniesienia, w których autorzy dowodzą, że skojarzenie fluorochinolonu z beta-laktamem, aminoglikozydem, makrolidem lub wankomycyną pozwala na osiągnięcie jedynie efektu addycji i służy przede wszystkim ochronie przed szybką indukcją oporności na fluorochinolon w wyniku mutacji punktowych [36].

W ostatnich latach, z powodu wielooporności pałeczek Gram-ujemnych i coraz większej liczby niepowodzeń w leczeniu ciężkich zakażeń, powrócono do stosowania bakteriobójczej kolistyny, czasami jedynej opcji terapeutycznej. Obecnie kolistyna stosowana jest zazwyczaj w monoterapii poprzez inhalacje drogą doustną lub w postaci dożylnej. Najnowsze doniesienia z literatury naukowej wskazują na możliwość jej kojarzenia z innymi antybiotykami, nawet przy oporności szczepów pałeczek Gram-ujemnych na te leki. Wysuwana jest hipoteza, iż stosowanie kolistyny w skojarzonej terapii może wpłynąć na opóźnienie narastania oporności na ten antybiotyk. Opisano korzystny dla procesu leczniczego efekt podawania kolistyny z karbapenemami, aztreonamem, piperacyliną i jej połączeniem z tazobaktamem, ceftazydymem, ciprofloksacyną czy też z kotrymoksazolem (w zakażeniach *Stenotrophomonas maltophilia*) [37–39]. Wykazano wpływ kolistyny na przywrócenie aktywności karbapenemom, gdy oporność na te beta-laktamy wynika z zaburzenia przepuszczalności. Kolistyna zaburzając półprzepuszczalność błony komórkowej, otwiera karbapenemom drogę do miejsca docelowego działania, jakim są białka wiążące penicyliny (PBP) [39]. Podkreślana jest również możliwość terapii kolistyną z rifampicyną wobec wieloopornych pałeczek niefermentujących [38]. W dobie zakażeń tak niebezpiecznymi szczepami jak *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* czy KPC(+) kolistyna wydaje się jedną z ostatnich szans na eradykację patogenów.

W ostatnich latach, z powodu wielooporności pałeczek Gram-ujemnych i coraz większej liczby niepowodzeń w leczeniu ciężkich zakażeń, powrócono do stosowania bakteriobójczej kolistyny, czasami jedynej opcji terapeutycznej. Obecnie kolistyna stosowana jest zazwyczaj w monoterapii poprzez inhalacje drogą doustną lub w postaci dożylnej. Najnowsze doniesienia z literatury naukowej wskazują na możliwość jej kojarzenia z innymi antybiotykami, nawet przy oporności szczepów pałeczek Gram-ujemnych na te leki. Wysuwana jest hipoteza, iż stosowanie kolistyny w skojarzonej terapii może wpłynąć na opóźnienie narastania oporności na ten antybiotyk.

Następnym antybiotykiem, który coraz częściej wymieniany jest jako lek ostatniego wyboru w zakażeniach typowymi bakteriami jest rifampicyna. Przez lata, mimo bardzo dobrej penetracji do wielu narządów, lek ten ograniczony był w stosowaniu jedynie do zakażeń *Mycobacterium*. Aktualnie coraz częściej rifampicyna jest wskazywana jako opcja lecznicza wobec wieloopornych gronkowców w skojarzeniu z wankomycyną czy fluorochinolonem, a także wobec wieloopornych *Acinetobacter* spp. i *Pseudomonas* spp. w połączeniu z ampicyliną z sulbaktamem, karbapenemami, kolistyną, aminoglikozydami czy azytromycyną [40, 41]. W przeciwieństwie do wszystkich innych antybiotyków rifampicyna nigdy nie może być podawana w monoterapii, z uwagi na szybką selekcję szczepów opornych. Jej kojarzenie z innymi antybiotykami jest więc konieczne, choć efekt działania wielu kombinacji znany jest często tylko z badań *in vitro*.

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Wzrosło również zainteresowanie fosfomycyną, wykorzystywaną dotąd tylko w zakażeniach dróg moczowych. Jest to antybiotyk o szerokim zakresie działania, w tym wobec pałeczek Gram-ujemnych. W literaturze wskazuje się na synergizm przy kojarzeniu fosfomycyny z beta-laktamami (aztreonam, cefepim, ceftazydym, imipenem), aminoglikozydami (gentamicyna, amikacyna), fluorochinolonami (ciprofloksacyna, lewofloksacyna) [42, 43]. Ważne jest jednak, iż do tej terapii wykorzystywana jest, niedostępna w Polsce, dożylna postać antybiotyku.

Powrót do niedoskonałej, obarczonej ryzykiem antagonizmu i jak dotąd w małym stopniu popartej badaniami klinicznymi, terapii skojarzonej jednoznacznie wskazuje, iż medycyna dysponuje coraz mniejszą gamą możliwości skutecznej eradykacji drobnoustrojów. Leczenie wielolekowe jest jednak coraz częściej podejmowane z powodu nieskuteczności monoterapii. Niezależnie jednak od tego, czy terapia prowadzona jest jednym czy kilkoma antybiotykami, należy zawsze wybór kierunku leczenia poprzeć dogłębną wiedzą o pacjencie, drobnoustrojach i lekach.

Opracowano na podstawie artykułu źródłowego: Beata Kowalska-Krochmal: Obecne możliwości leczenia ciężkich zakażeń z udziałem antybiotyków, Forum Zakażeń 2012, tom 3, nr 3.

© Evereth Publishing, 2012

Piśmiennictwo

1. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996;38(5):865–869.
2. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus reviev of the American Society of Health-System Pharmacist, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacist. AM J Health Syst Pharm 2009;66(1):82–98
3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011;52:1–38.
4. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol 2004;42(6):2398–2402.
5. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin *in vitro* bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2582–2586.
6. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006;166(19):2138–2144.
7. Soriano A, Marco F, Martínez JA et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008;46(2):193–200.
8. Kowalska-Krochmal B, Dolna I, Szpala M. Ocena wrażliwości *Staphylococcus aureus* na antybiotyki na podstawie nowych rekomendacji EUCAST. Zakażenia 2011;12(6):40–48.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints; http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf
10. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów. Rekomendacje EUCAST; http://www.korld.edu.pl/pdf/eucast/EUCAST_breakpoints_tlumaczenie_v2–2012.pdf
11. Eliopoulos GM. Eliopoulos CT. Antibiotic combinations: should they be tested? Clin Microbiol Rev 1988;1(2):139–156.
12. Tauber SC, Nau R. Immunomodulatory properties of antibiotics. Curr Mol Pharmacol 2008;1(1):68–79.
13. Kumar A, Zarychanski R, Light B et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared to monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. Crit Care Med 2010;38(9):1773–1785.
14. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttorp N. Impact of intravenous β-lactam/macrolide *versus* β-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2009;63(5):1025–1033.
15. Lodise TP, Kwa A, Cosler L, Gupta R, Smith RP. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy *versus* fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(11):3977–3982.
16. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriquez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, Restrepo MH, Rello J. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2010;36(4):612–620.
17. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia Praktyczna. α-medica Press, Bielsko-Biała, 2009.
18. Johansen HK, Jensen TG, Dessau RB, Lundgren B, Frimodt-Moller N. Antagonism between penicillin and erythromycin against *Streptococcus pneumoniae in vitro* and *in vivo*. J Antimicrob Chemother 2000;46(6):973–980.
19. Waterer GW. Monotherapy *versus* combination antimicrobial therapy for pneumococcal pneumonia. Curr Opin Infect Dis 2005;18:157–163.
20. Hagihara M, Crandon JI, Nicolau DP. The efficacy and safety of antibiotic combination therapy for infections caused by Gram-positive and Gram-negative organisms. Expert Opin Drug Saf 2011;11(22):1–13; informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14740338.2012.632631
21. Sanders CC, Sanders WE Jr, Goering RV. Influence of clindamycin on derepression of beta-lactamases in *Enterobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1983;24(1):48–53.
22. Pillai SK, Moellering RC, Eliopoulos GM. Antimicrobial combinations. In: Lorian V (ed.). Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th edn. Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 365–440; books.google.pl/books/Antibiotics_in_laboratory_medicine.html?id=HdA4dl8m_T4C&redir_esc=y
23. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego; http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf
24. Kozera-Ptaszyńska U, Fornal M, Grodzicki T. Porównanie leczenia empirycznego pozaszpitalnego zapalenia płuc z zastosowaniem monoterapii (amoksycylina z kwasem klawulanowym) i leczenia skojarzonego (amoksycylina z kwasem klawulanowym w połączeniu z doksycykliną). Gerontologia Polska 2006;14(4):190–194.

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

25. Moran E, Byren I, Atkins BL. The diagnosis and management of prosthetic joint infections the diagnosis and management of prosthetic joint infections. J Antimicrob Chemother 2010;65(Suppl. 3):iii45–iii54.
26. Rodríguez-Hernández MJ, Pachón J, Pichardo C et al. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. J Antimicrob Chemother 2000;45(4):493–501.
27. Guz K, Bugla-Płoskońska G. Immunomodulacyjne i przeciwzapalne właściwości wybranych antybiotyków i chemioterapeutyków. Postępy Hig Med Dośw 2007;61:828–837.
28. Saikali Z, Singh G. Doxycycline and other tetracyclines in the treatment of bone metastasis. Anticancer Drugs 2003;14(10):773–778.
29. Petersen PJ, Labthavikul P, Jones CH, Bradford PA. *In vitro* antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by chequerboard and time-kill kinetic analysis. J Antimicrob Chemother 2006;57(3):573–576.
30. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów. Stanowisko Zespołu Roboczego ds. wprowadzania zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwosci EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST; http://www.korld.edu.pl/pdf/eucast/Stanowisko-Zespolu-Roboczego-06–20110707.pdf
31. Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego; http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/rekomendacje-ukl-nerwowy_2011.pdf
32. Pasticci MB, Mencacci A, Moretti A et al. *In vitro* Antimicrobial Activity of Ampicillin-Ceftriaxone and Ampicillin-Ertapenem Combinations Against Clinical Isolates of *Enterococcus faecalis* with High Levels of Aminoglycoside Resistance. The Open Microbiology Journal 2008;2:79–84.
33. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(6):3002–3004.
34. Micek ST, Welch EC, Khan J et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(5):1742–1748.
35. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to Gram-negative microorganisms. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(9):3590–3596.
36. Gradelski E, Kolek B, Bonner DP, Valera L, Minassian B, Fung-Tomc J. Activity of gatifloxacin and ciprofloxacin in combination with other antimicrobial agents. Int J Antimicrob Agents 2001;17(2):103–107.
37. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2005;40(9):1333–1341.
38. Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy *vs.* combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. Clin Microbiol Infect 2008;14(9):816–827.
39. Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 2006;43(Suppl. 2):S95–S99.
40. Forrest GN, Tamura K. Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. Clin Microbiol Rev 2010;23(1):14–34.
41. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Utili R, Zarrilli R. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam-ampicillin alone or in combination against epidemic multiresistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases. Int J Antimicrob Agents 2007;30(6):537–540.
42. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. Eur J Clin Pharmacol 2010;66(4):359–368.
43. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β-lactamase producing, *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 2010;10(1):43–50.