

Mateusz Babicki, Dagmara Pokorna-Kałowak

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Antybiotykooporność

– poszukiwanie nowych rozwiązań w leczeniu infekcji dróg oddechowych

Wstęp

Infekcje układu oddechowego stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się pacjentów do lekarza POZ w każdej grupie wiekowej [1]. Częstość wizyt jest skorelowana z porami roku, a największy jej wzrost obserwuje się w okresie jesienno-zimowym, kiedy panują idealne warunki do rozprzestrzeniania się drobnoustrojów [2]. Szacuje się, że z powodu infekcji dorośli odwiedzają swojego lekarza 2–4 razy w ciągu roku, a dzieci nawet 8–10 razy [2]. W obu przypadkach zdecydowaną większość stanowią infekcje wirusowe, które mogą odpowiadać nawet za 90% zakażeń. Głównie są one powodowane przez rynowirusy, adenowirusy, koronawirusy, wirus grupy oraz paragrypy. Wirusy te mogą wywoływać zakażenia o typowej lokalizacji, np. rynowirusy powodują nieżyt nosa, gardła oraz zatok, wirusy paragrypy – zapalenie krtani i tchawicy, adenowirusy – zapalenie gardła, natomiast wirus grypy oraz RSV wykazują tropizm względem nabłonka oddechowego, doprowadzając do jego martwicy [3]. W przypadku infekcji wirusowych należy pamiętać, że żyjemy w czasach pandemii COVID-19, a powodujący tę chorobę patogen SARS-CoV-2 (koronawirus) stanowi obecnie jedną z najczęstszych przyczyn infekcji dróg oddechowych. Powodowana przez niego choroba może

przebiegać od postaci bezobjawowego zakażenia aż po zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS) [4]. Ważnym patogenem w etiologii zapaleń dróg oddechowych są również bakterie, które rzadko powodują pierwotną infekcję. Częściej występuje nadkażenie trwającej infekcji wirusowej. Etiologia bakteryjna zakażenia jest zróżnicowana w zależności od lokalizacji oraz wieku pacjenta. Wśród najczęstszych czynników etiologicznych pozaszpitalnego zapalenia dróg oddechowych należy wymienić: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, pałeczki Gram-ujemne *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Staphylococcus aureus* [3]. Określenie potencjalnego czynnika etiologicznego jest nadrzędną determinantą dalszego postępowania. Wśród możliwości terapeutycznych wymienia się preparaty łagodzące objawy kliniczne (leczenie objawowe) oraz leczenie skierowane na zwalczanie drobnoustroju – antybiotyki.

Zjawisko antybiotykooporności

Jak wiadomo, antybiotykoterapia powinna być zarezerwowana jedynie dla infekcji bakteryjnych, gdyż jest ona nieskuteczna wobec wirusów. Dlatego przed podjęciem decyzji o wdrożeniu anty-

biotyku należy określić czynnik etiologiczny. Takie postępowanie może doprowadzić do ograniczenia nasilonego już zjawiska antybiotykooporności. Jest to naturalny proces wynikający ze zmian w materiale genetycznym bakterii na drodze mutacji i/lub pozyskiwania obcego DNA w odpowiedzi na zastosowany preparat. Przyczyn gwałtownego narastania antybiotykooporności w Polsce i na świecie należy upatrywać w niewłaściwym i/lub nadmiernym wykorzystaniu antybiotyków w medycynie, weterynarii oraz hodowli zwierząt [5, 6]. Na przestrzeni lat zaobserwowano gwałtowny wzrost ich podaży, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, takich jak USA, Hiszpania czy Francja [7]. Według danych z 2017 r. w Polsce ilość zastosowanych antybiotyków w lecznictwie otwartym, tj. poza szpitalem, wynosiła 27 dawek dobowych na 1000 mieszkańców dziennie (DDD), co stawia nas znacznie powyżej średniej europejskiej, która wynosi 18,3 DDD [8]. Szacuje się, że blisko 60–70% pacjentów zgłaszających się do lekarza POZ z objawami infekcji dróg oddechowych otrzymuje zalecenie wdrożenia antybiotykoterapii. Potwierdzeniem tego zjawiska są również dane dotyczące sprzedaży antybiotyków w okresie nasilonej zachorowalności na grypę, co pośrednio pokazuje ich niewłaściwe wykorzystanie. W wielu badaniach wykazano, że istnieje ścisła korelacja pomiędzy podażą antybiotyków a nasileniem zjawiska antybiotykooporności [7]. Olbrzymim problemem stanowi również nieprawidłowe zachowanie pacjentów w zakresie antybiotykoterapii. Często nie przestrzegają oni zaleceń lekarza dotyczących dawkowania i schematu stosowania. W Polsce i na świecie w wielu badaniach jako jedną z głównych przyczyn antybiotykooporności wskazano również „samoleczenie się” pacjentów, m.in. dawkami pozostałymi z poprzednich kuracji oraz preparatami bez recepty [6, 7]. Kolejnym ważnym czynnikiem wpływającym na to zjawisko jest poziom higieny w szpitalach. Niskie zużycie płynów do dezynfekcji oraz ograniczone możliwości izolacji pacjentów zakażonych i nosicieli bakterii MDRO (*multi-drug resistant organisms*) przyczynia się do ich rozprzestrzeniania wśród pacjentów w szpitalach [7].

Z uwagi na gwałtownie postępujący proces rozwoju lekooporności ONZ określa ją jako jedno z dziesięciu największych globalnych zagrożeń zdrowotnych, które niesie ze sobą wiele konsekwencji klinicznych, mikrobiologicznych oraz ekonomicznych [9, 10]. Najważniejszym skutkiem narastania lekooporności jest ograniczona liczba skutecznych preparatów, które dotychczas stanowiły leki pierw-

szego, drugiego oraz trzeciego rzutu w leczeniu infekcji, co przekłada się bezpośrednio na zwiększoną liczbę niepowodzeń terapeutycznych [7]. Nierzadko konieczne jest wdrożenie tzw. terapii ratunkowej (*salvage therapy*). Według szacunków ONZ w 2050 r. z powodu infekcji szczepami wielolekoopornymi może umrzeć więcej ludzi niż z powodu nowotworów [10].

Konsekwencją epidemiologiczną niewątpliwie jest coraz szybsze rozprzestrzenianie się szczepów bakterii wielolekoopornych oraz ułatwiona transmisja genów pomiędzy poszczególnymi bakteriami. Zjawisku temu sprzyjają znaczne migracje ludności, które przyczyniają się do kolonizacji tymi szczepami. Następstwa ekonomiczne tych procesów to wzrost kosztów terapii, przedłużające się hospitalizacje, odszkodowania oraz renty dla pacjentów [7].

Diagnostyka infekcji dróg oddechowych

Jak już wspomiano, szacuje się, że za 90% infekcji dróg oddechowych odpowiadają wirusy, wobec których antybiotyki są nieskuteczne [3]. Dlatego niezmiernie istotne jest, aby wdrażać antybiotykoterapię tylko wtedy, gdy istnieje podejrzenie infekcji o etiologii bakteryjnej. Najczęstszą przyczyną zgłaszania się dorosłych pacjentów z infekcją do lekarza POZ jest zapalenie gardła. W takiej sytuacji bardzo ważne jest oszacowanie prawdopodobieństwa infekcji bakteryjnej. Jak wiadomo, rozpoznanie lub wykluczenie zakażenia paciorkowcem β -hemolizującym typu A (PBHA) nie jest możliwe na podstawie badania klinicznego. Złotym standardem jest posiew wymazu z gardła, jednak wartościowe są również szybkie testy antygenowe, które charakteryzują się dużą swoistością oraz czułością zarówno u dzieci, jak i dorosłych [11]. W codziennej praktyce pomocna może się okazać skala Centora w modyfikacji Mclsaaca (tab. 1).

Tabela 1. Skala Centora w modyfikacji Mclsaaca, na podstawie [12]

Objaw	Liczba punktów
temperatura ciała > 38°C	1
brak kaszlu	1
powiększone węzły chłonne szyjne, podżuchwowe	1
wysięk na migdałach i ich obrzęk	1
wiek 3–14 lat	1
wiek 15–44 lat	0
wiek \geq 45 lat	-1

Jej interpretacja opiera się na sumie punktów uzyskanych przez pacjenta. Jeśli wynik to co najmniej 4 punkty i występują nasilone objawy, zaleca się wdrożenie antybiotykoterapii. W razie uzyskania 2–3 punktów należy wykonać test PBHA lub posiew wymazu z gardła, a dalsze postępowanie uzależnić od wyniku badania. W pozostałych sytuacjach należy wdrożyć leczenie objawowe, nie stosując antybiotykoterapii [12].

W ramach POZ możliwe jest wykonanie diagnostyki *point-of-care* w obrębie układu oddechowego z wykorzystaniem szybkich testów antygenowych w kierunku zakażenia wirusem grypy, a także SARS-CoV-2. Niezmiernie przydatne jest również wykorzystanie oznaczenia białka ostrej fazy – CRP.

Zgodnie z definicją COVID-19 sformułowaną przez Główny Inspektorat Sanitarny wykrycie antygenów (antygenu) wirusa SARS-CoV-2 w materiale klinicznym stanowi podstawę do rozpoznania choroby i rozpoczęcia izolacji pacjenta. Według zaleceń diagnostyka laboratoryjna (w tym testy antygenowe) powinna być przeprowadzana u każdej osoby wykazującej objawy ostrej infekcji układu oddechowego (z uwzględnieniem kryteriów klinicznych podanych w definicji, jak również objawów mniej specyficznych: ból głowy, bóle mięśni, dreszcze, zmęczenie, wymioty i/lub biegunka) oraz dodatkowo na podstawie indywidualnej oceny lekarza zlecającego lub służb sanitarno-epidemiologicznych [13]. Obecnie na rynku dostępnych jest wiele testów różnych producentów charakteryzujących się różną czułością oraz swoistością. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w diagnostyce powinno się wykorzystywać te, które cechują się czułością $\geq 80\%$ i swoistością $\geq 97\%$ w odniesieniu do metody genetycznej [14].

I wreszcie oznaczenie stężenia białka CRP, które jest jednym z wykładników toczącego się stanu zapalnego w organizmie. Jest to niespecyficzny marker, którego wartości mogą być podniesione nie tylko w trakcie trwania infekcji, lecz także w przypadku chorób autoimmunologicznych, po urazie oraz zawale serca [15]. Niezmiernie istotne jest, aby końcowy wynik zawsze zestawzić z obrazem klinicznym. Badanie to może być bardzo przydatne w diagnostyce różnicowej etiologii infekcji. Według badań stężenie CRP > 100 mg/l w 80–90% jest związane z infekcją bakteryjną, natomiast wartości prawidłowe lub nieznacznie powyżej normy – z infekcją wirusową. Trzeba jednak pamiętać, że w przypadku infekcji wirusem grypy oraz cytomegalowirusem

wartości CRP mogą być znacznie powyżej normy [16]. W codziennej praktyce lekarza POZ bardzo przydatne mogą być tzw. szybkie testy do oznaczania stężenia CRP (sCRP) wykorzystujące krew włośniczkową. Ich wynik jest dostępny już po 2 minutach [17, 18].

Leczenie infekcji dróg oddechowych

Jak już wspomniano, stosowanie antybiotykoterapii powinno być zarezerwowane jedynie dla infekcji bakteryjnych. Niejednokrotnie udowodniono, że antybiotyki nie wykazują skuteczności względem wirusów. SARS-CoV-2 nie jest wyjątkiem i pomimo początkowych doniesień o skuteczności azytromycyny w dalszych obserwacjach mit ten został obalony. Leczenie antybiotykami COVID-19 powinno być stosowane jedynie w lecznictwie zamkniętym lub przy podejrzeniu nadkażenia bakteryjnego [19]. Wspólnym mianownikiem terapii pacjentów z infekcją bakteryjną i wirusową jest leczenie objawowe, czyli ukierunkowane na obraz kliniczny. W zależności od występujących objawów można zastosować leki przeciwkaszlowe i mukolityczne, postępowanie przeciwgorączkowe, dbanie o prawidłowe nawodnienie pacjenta, a także leczenie wspomagające. W codziennej praktyce należy poszukiwać nowoczesnych, alternatywnych metod leczenia infekcji dróg oddechowych w najczęstszych sytuacjach klinicznych.

Zapalenie gardła – najczęstsza przyczyna zgłaszania się pacjentów do lekarza POZ – jest jedną z infekcji o najtrudniejszej do zróżnicowania etiologii. Według statystyk blisko 70–90% przypadków ma etiologię wirusową – powoduje je głównie niemal 200 rodzajów wirusów. Zapalenie gardła jest też najczęstszą przyczyną wdrażania antybiotykoterapii w ramach POZ bez odpowiedniej diagnostyki. Z uwagi na zdecydowaną przewagę infekcji wirusowych należy poszukiwać alternatyw dla leczenia antybiotykami [10]. Dobrym rozwiązaniem mogą się okazać antyseptyki stosowane miejscowo, które według definicji są substancjami niszczącymi drobnoustroje i hamującymi ich namnażanie [20]. Na rynku dostępnych jest wiele preparatów, wśród których wyróżnia się Octeangin zawierający oktebidynę. Jako jeden z nielicznych środków ma on potwierdzoną w badaniach *in vitro* skuteczność względem bakterii Gram-dodatnich, m.in. MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), *Actinomyces*, wielu bakterii Gram-ujemnych, w tym 100-procentową skuteczność względem biofilmu *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*,

a także szeroką aktywność biologiczną przeciwko grzybom, m.in. *Candida albicans*, oraz wszystkim wirusom otoczkowym, do których można zaliczyć m.in. HSV-1, HSV-2 i HBS. W badaniach wykazano również jego zdolność do hamowania namnażania się SARS-CoV-2 [21–23]. Ponadto Ocetangin charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i jako jedyny preparat na rynku jest dostępny na receptę. Kolejnym nowoczesnym rozwiązaniem w terapii infekcji dróg oddechowych jest 1,8-cyneol (eukaliptol). Jest to naturalna substancja czynna z grupy terpenów występujących w olejku eterycznym otrzymany z eukaliptusa. Wykazuje działanie przeciwzapalne, zmniejsza ilość wydzieliny zapalnej, stymuluje klirens śluzowo-rzęskowy, rozrzedza wydzielinę i ułatwia jej wydalanie, co zostało potwierdzone w wielu badaniach *in vitro* oraz w badaniach klinicznych [24–26]. Między innymi Juergens i wsp. udowodnili jego działanie mukolityczne i przeciwzapalne, a także zasugerowali możliwość wykorzystania eukaliptolu w leczeniu wspomagającym astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [24]. Wykazano również, że zastosowanie 1,8-cyneolu w ostrym zapaleniu oskrzeli skraca czas trwania kaszlu o 4 dni, a w przypadku nieropnego zapalenia zatok przyspiesza zdrowienie [25, 26].

Podsumowanie

Pandemia COVID-19 w znaczący sposób wpłynęła na nasilenie zjawiska antybiotykooporności poprzez nieprawidłową podaż antybiotyków. Nierzadko lekarze wdrażają antybiotyki bez potwierdzenia infekcji bakteryjnej. Należy dołożyć wszelkich starań, aby zmniejszyć nadużywanie antybiotykoterapii w lecznictwie otwartym, a wykorzystanie nowych, alternatywnych metod leczniczych u pacjentów z infekcją wirusową może się istotnie do tego przyczynić.

Piśmiennictwo

1. Karlikowska-Skwarnik M, Kuchar E. Terapia ostrego zapalenia gardła podczas pandemii COVID-1 – nowe spojrzenie na stary problem. *Med Dypl* 2021; 9. <https://podyplomie.pl/medycyna/35145,terapia-ostrego-zapalenia-gardla-podczas-pandemii-covid-19-nowe-spojrze-nie-na-stary-problem> (dostęp: 28.06.2021).
2. Kuchar E, Miśkiewicz K, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. Pathophysiology of clinical symptoms in acute viral respiratory tract infections. *Adv Exp Med Biol* 2015; 857: 25-38.
3. Bryl M. Trudności z rozpoznaniem zakażeń układu oddechowego. <https://www.termedia.pl/poz/Trudnosci-z-rozpoznaniem-zakazen-ukladu-oddechowego,21598.html> (dostęp: 28.06.2021).
4. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M i wsp. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* 2020; 15: e0234765.
5. Mazińska B, Hryniewicz W. Antimicrobial resistance: causes and consequences. *Post Mikrobiol* 2020; 59: 249-257.
6. Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach – 18 listopada 2010. <http://antybiotyki.edu.pl/edwa/zobacz-odp-stosowanie-pacjent.php> (dostęp: 28.06.2021).
7. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM i wsp. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 3463-3470.
8. Najwyższa Izba Kontroli. Antybiotyki i co dalej? <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/antybiotyki-i-co-dalej.html> (dostęp: 28.06.2021).
9. 10 największych zagrożeń dla zdrowia na świecie w 2019 roku. Rzeczpospolita 2019. <https://www.rp.pl/Zdrowie/190119407-10-najwiekszych-zagrozen-dla-zdrowia-na-swiecie-w-2019-roku.html> (dostęp: 28.06.2021).
10. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. https://www.jpia.eu/wp-content/uploads/2014/12/AMR-Review-Paper-Tackling-a-crisis-for-the-health-and-wealth-of-nations_1-2.pdf (dostęp: 28.06.2021).
11. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A (red.). Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Warszawa 2017.
12. Chlabicz S, Ołtarzewska AM, Sawicka-Powierza J. Management of sore throat by family physicians in northeastern Poland: possible benefits of applying clinical algorithm. *Chemotherapy* 2005; 51: 381-383.
13. Główny Inspektorat Sanitarny. Definicja przypadku COVID-19 na potrzeby nadzoru epidemiologicznego nad zakażeniami wirusem SARS-CoV-2 (definicja z dnia 31.10.2020). <https://www.gov.pl/web/gis/definicja-przypadku-covid19-na-potrzeby-nadzoru-epidemiologicznego-nad-zakazeniami-wirusem-sars-cov-2-definicja-z-dnia-31102020-> (dostęp: 28.06.2021).
14. Stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w sprawie wartości diagnostycznej testów antygenowych wykorzystywanych w rozpoznawaniu zakażeń SARS-CoV-2, na dzień 14 listopada 2020. <http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2020/11/Warto%C5%9B%C4%87-diagnostyczna-test%C3%B3w-antygenowych-wykorzystywanych-w-rozpoznawaniu-zaka%C5%BCe%C5%84-SARS-CoV-2-14-11-2020.pdf?fbclid=IwAR3mTLztWpGyn85CVttMHafcd7huJ1Gx5OUaARVcUFxhjDsEVWzSn0vrhxE> (dostęp: 28.06.2021).
15. Litao MKS, Kamat, D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice. *Pediatr Ann* 2014; 43: 417-420.
16. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-747.
17. Joshi A, Perin DP, Gehle A, Nsiah-Kumi PA. Feasibility of using C-reactive protein for point-of-care testing. *Technol Health Care* 2013; 21: 233-240.
18. Dahler-Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF i wsp. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem* 1999; 45: 478-485.

19. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J i wsp. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of April 26, 2021. *Pol Arch Intern Med* 2021; 131: 487-496.
20. Junka A. Nowoczesne antyseptyki – definicja, obszar zastosowania, mechanizmy działania i oporności. *Forum Zakażeń* 2010; 1: 43-51.
21. Hübner NO, Siebert J, Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23: 244-258.
22. Conceição T, de Lencastre H, Aires-de-Sousa M. Bactericidal activity of octenidine against *Staphylococcus aureus* harbouring genes encoding multidrug resistance efflux pumps. *J Glob Antimicrob Resist* 2019; 16: 239-241.
23. Junka A, Bartoszewicz M, Smutnicka D i wsp. Efficacy of antiseptics containing povidone-iodine, octenidine dihydrochloride and ethacridine lactate against biofilm formed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* measured with the novel biofilm-oriented antiseptics test: biofilm-oriented antiseptics test. *Int Wound J* 2014; 11: 730-734.
24. Juergens LJ, Worth H, Juergens UR. New perspectives for mucolytic, anti-inflammatory and adjunctive therapy with 1,8-cineole in COPD and asthma: review on the new therapeutic approach. *Adv Ther* 2020; 37: 1737-1753.
25. Fischer J, Dethlefsen U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough* 2013; 9: 25.
26. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U i wsp. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 1355-1359.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dagmara Pokorna-Kałwak
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Syrokomli 1
50-001 Wrocław
e-mail: daga_kalwak@tlen.pl