

Pacjent z infekcją SARS-CoV-2 wymaga specyficznego podejścia, jeżeli chodzi o stosowanie uzasadnionego klinicznie leczenia przeciwbakteryjnego. Zarówno sama specyfika zakażenia wirusowego, jak i całość zjawisk patofizjologicznych, które zachodzą u pacjenta z COVID-19, nakazują prowadzenie leczenia w oparciu zarówno o aktualną wiedzę w tym zakresie, jak i o znajomość zmian w profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym (PK/PD), które zachodzą w tej specyficznej grupie pacjentów.

W związku z narastającą opornością bakterii na antybiotyki wybór skutecznego leku jest coraz trudniejszy. Co więcej, w przebiegu COVID-19 dochodzi do istotnych zmian w kompartmentcie płucnym, które mogą modyfikować profil farmakokinetyczny zastosowanych antybiotyków, co dodatkowo, w przypadku ich nieuwzględniania, zwiększa ryzyko nieskuteczności zastosowanej antybiotykoterapii. Przydatne w wyborze antybiotyku są wnioski z przeprowadzonego projektu RESPI-net. Jego celem w 2019 roku było zbadanie wrażliwości na antybiotyki szczepów *Streptococcus pyogenes* wyizolowanych od chorych z ostrym zakażeniem gardła i migdałków podniebiennych oraz szczepów *S. pneumoniae* i *H. influenzae* wyizolowanych z pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych. W stosunku do poszczególnych szczepów bakteryjnych można wyciągnąć następujące praktyczne wnioski.

PACJENT Z COVID-19 O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM PRZEBIEGU NIEWYMAGAJĄCY HOSPITALIZACJI, BEZ CECH INFЕКCJI BAKTERYJNEJ

Nie zaleca się stosowania antybiotyków, nie udowodniono korzyści z przyjmowania leków przeciwbakteryjnych.

PACJENT Z COVID-19 O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM PRZEBIEGU NIEWYMAGAJĄCY HOSPITALIZACJI, Z CECHAMI KLINICZNYMI NADKAŻENIA BAKTERYJNEGO

- Wybór antybiotyku powinien być zindywidualizowany
- Musi uwzględniać wskazania, cechy pacjenta, przeciwwskazania, choroby współistniejące, które mogą wpływać zarówno na przebieg infekcji, jak i na wybór antybiotyku, inne jednocześnie przyjmowane leki z uwagi na potencjalne ryzyko interakcji
- Amoksycylina
- Amoksycylina z kwasem klawulanowym
- Azytromycyna
- Klarytromycyna – uwaga na liczne interakcje farmakokinetyczne
- Doksycyklina
- NIE ZALECA SIĘ STOSOWANIA JAKO LEKÓW PIERWSZEGO RZUTU CHEMIOTERAPEUTYKÓW Z GRUPY FLUOROCHINOLONÓW – ograniczenia i przeciwwskazania do stosowania, interakcje z innymi produktami leczniczymi, możliwość interferencji z patomechanizmem COVID-19, co może być także czynnikiem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, które mogą wpływać na ciężkość przebiegu COVID-19
- W PRZYPADKU ZAPALENIA PŁUC BŁĘDEM JEST STOSOWANIE AKSETYLU CEFUROKSYMU – nie osiąga stężeń terapeutycznych w kompartmentcie płucnym

Miejsce azytromycyny w leczeniu infekcji bakteryjnych układu oddechowego towarzyszących COVID-19

Zakażenia górnych dróg oddechowych:

- paciorkowcowe zapalenie gardła i (lub) migdałków – jako alternatywa dla leków pierwszego rzutu w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania
- zapalenie zatok obocznych nosa

Zapalenie ucha środkowego

Zakażenia dolnych dróg oddechowych:

- pozaszpitalne zapalenia płuc o lekkim lub umiarkowanym przebiegu, które może być leczone lekami doustnymi
- śródmiąższowe zapalenie płuc – także u pacjentów z COVID-19, jeżeli podejrzewana etiologia bakteryjna zapalenia płuc obejmuje patogeny potencjalnie wrażliwe na azytromycynę (leczenie empiryczne)

Streptococcus pyogenes

Wśród zgromadzonych w 2019 roku izolatów *S. pyogenes* wszystkie były wrażliwe na penicylinę. Wrażliwość na penicylinę oznacza także wrażliwość na aminopenicyliny i cefalosporyny. Te pierwsze, aczkolwiek skuteczne, mają szersze spektrum działania niż penicylina, ich stosowanie jest więc mniej korzystne z punktu widzenia epidemiologicznego. Natomiast cefalosporyny I generacji (cefadroksyl) są dobrą opcją terapeutyczną w przypadku stwierdzonej w wywiadzie nadwrażliwości na penicyliny, z wyjątkiem reakcji typu natychmiastowego. *S. pyogenes* nie wytwarza β-laktamaz, a więc stosowanie penicyliny z inhibitorem (amoksycylina z kwasem klawulanowym) nie ma uzasadnienia. Z praktycznego punktu widzenia należy zwrócić uwagę na to, że w 2019 roku oporność *S. pyogenes* na makrolidy wyniosła 87,8%. Dane te wskazują na konieczność znacznego ograniczenia stosowania makrolidów i azalidów w zakażeniach o etiologii *S. pyogenes*, a niestety w praktyce antybiotyki te są nadal stosowane. Warto także zwrócić uwagę na fakt, że stwierdzono stabilny od lat bodsetek szczepów wrażliwych na klindamycynę wynoszący około 98%.

Streptococcus pneumoniae

Stwierdzono, że 88,3% pneumokoków ocenianych w niniejszym badaniu było wrażliwych, gdy przyjęto kryteria dla standardowych dawek ampicyliny i amoksycyliny. Przyjęcie kryteriów dla dużych dawek tych antybiotyków spowodowało zwiększenie odsetków wrażliwych szczepów pneumokoków na ampicylinę do 92,4% i na amoksycylinę do 91,9%, stąd też w praktyce rekomendowane są właśnie takie dawki antybiotyków. Należy zwrócić uwagę na prawie 30% oporność na makrolidy, co oznacza, że leków z tej grupy nie powinno się stosować w empirycznej terapii zakażeń pneumokokowych. Stwierdzono wysoką wrażliwość na nowe fluorochinolony – lewofloksacynę i moksyfloksacynę, jednak należy podkreślić, że nie są to leki pierwszego wyboru z uwagi na ich profil bezpieczeństwa opisany w komunikatach bezpieczeństwa wydanych dla tej grupy leków. Trzeba bezwzględnie przypomnieć, że cyprofloksacyna nie wykazuje wystarczającej aktywności wobec pneumokoków i nie powinna być stosowana w leczeniu zakażeń o możliwej etiologii pneumokokowej. Warto pamiętać, że pneumokoki nie wytwarzają β -laktamaz, stąd też nie ma żadnego uzasadnienia dla stosowania w zakażeniach o tej etiologii amoksycyliny z klawulanianem.

Haemophilus influenzae

Wśród zgromadzonych w 2019 roku izolatów *H. influenzae* (n = 138) wrażliwość na ampicylinę, amoksycylinę i amoksycylinę z kwasem klawulanowym wykazała odpowiednio wartości 76,1%, 81,2% i 98,6%.

W przebiegu COVID-19 w płucach dochodzi do powstawania zmian, które mogą utrudnić osiągnięcie przez antybiotyki stężeń terapeutycznych w kompartmentcie płucnym.

Najistotniejsze cechy zapalenia płuc u pacjenta z COVID-19 mające wpływ na zmianę wewnątrzplucnej farmakokinetyki antybiotyków

- Niszczenie i włóknienie tkanki płucnej
- Obrzęk przestrzeni międzypęcherzykowej
- Przekrwienie i odczyn zapalny pneumocytów
- Nacieki komórkowe
- Tworzenie błon hialinowych

Dlatego też rekomenduje się stosowanie w tej grupie pacjentów antybiotyków charakteryzujących się dużą objętością dystrybucji, w odpowiednio wysokich dawkach, tak aby w odpowiednim stopniu pokryć stratę dystrybucyjną, jaka może wystąpić u tych pacjentów.

Dawkowanie najczęściej stosowanych w praktyce ambulatoryjnej antybiotyków

Antybiotyk	Zalecane dawkowanie doustne
Penicylina fenoksymetylowa	U dorosłych i dzieci > 40 kg m.c.: 3-6 mln j.m. na dobę, podzielone na 2-3 dawki co 8-12 godzin U dzieci o masie ciała < 40 kg m.c.: 100-200 tys. j.m./kg m.c. na dobę, podzielone na 2 dawki co 12 godzin przez 10 dni
Amoksycylina	U dorosłych i dzieci > 40 kg m.c.: 1500-2000 mg co 12 godzin U dzieci o masie ciała < 40 kg m.c.: 75-90 mg/kg m.c. na dobę, zwykle w 2 dawkach podzielonych
Amoksycylina z kwasem klawulanowym	U dorosłych i dzieci > 40 kg m.c.: 2,0/0,125 g co 12 godzin U dzieci o masie ciała < 40 kg m.c.: 96,4 mg/kg m.c. na dobę w przeliczeniu na amoksycylinę w dawkach stosowanych co 12 godzin
Aksetyl cefuroksymu	U dorosłych: 500 mg co 12 godzin U dzieci < 40 kg m.c.: < 40 kg masy ciała 30 mg/kg m.c. na dobę w 2 dawkach podzielonych
Doksycyklina	U dorosłych: 100 mg co 12 godzin

Należy bezwzględnie przypomnieć, że w przypadku zapalenia płuc nie należy stosować aksetylu cefuroksymu z uwagi na fakt, że antybiotyk nie osiąga stężeń terapeutycznych w kompartmentcie płucnym.

Działanie przeciwpalne wykazują także makrolidy i azalidy, jednak ich stosowanie w tej grupie pacjentów jest ograniczone z uwagi na profil bezpieczeństwa i ryzyko występowania działań niepożądanych, m.in. torsadogenności, a także znaczne ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi jednocześnie stosowanymi lekami.

W praktyce warto pamiętać o interakcjach fluorochinolonów oraz makrolidów u pacjentów stosujących politerapię. Warto pamiętać, że największe ryzyko interakcji farmakokinetycznych występuje w trakcie stosowania cyprofloksacyny oraz norfloksacyny, a najmniejsze w przypadku stosowania lewofloksacyny i moksyfloksacyny. Cyprofloksacyna i norfloksacyna wykazują zdolność do inhibicji aktywności izoenzymów CYP1A2 oraz CYP3A4.

Najistotniejsze interakcje fluorochinolonów występujące w praktyce klinicznej

Fluorochinolony	Jednocześnie stosowane leki	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Cyprofloksacyna Norfloksacyna	Leki metabolizowane przez CYP3A4 o dużym potencjale interakcji z fluorochinolonami – cyprofloksacyna i norfloksacyna hamują metabolizm	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Cyprofloksacyna Norfloksacyna	Leki metabolizowane przez CYP1A2 o dużym potencjale interakcji z fluorochinolonami – cyprofloksacyna i norfloksacyna hamują metabolizm	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, nie stosować jednocześnie z amidonem, duloksetyną, omeprazolem, tamoksyfenem, tyzandyną
Cyprofloksacyna	Diklofenak	Z uwagi na fakt, że diklofenak jest antagonistą receptora NMDA, wzrasta ryzyko wystąpienia drgawek, szczególnie u pacjentów w populacji geriatrycznej

Najistotniejsze interakcje fluorochinolonów występujące w praktyce klinicznej

Fluorochinolony	Jednocześnie stosowane leki	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Cyprofloksacyna Norfloksacyna	Teofilina	Wzrost toksyczności teofiliny, wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca
Cyprofloksacyna Norfloksacyna	Metotreksat	Zwiększenie toksyczności metotreksatu
Cyprofloksacyna Norfloksacyna	Benzodiazepiny o klirensie CYP3A4, np. diazepam, klorazepan, midazolam	Nasilenie objawów niepożądanych benzodiazepin
Cyprofloksacyna Norfloksacyna	Doustna hormonalna antykoncepcja	Możliwe zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej
Cyprofloksacyna Norfloksacyna	Furazydyna	Antagonizm farmakodynamiczny, nie stosować jednocześnie
Cyprofloksacyna Norfloksacyna	Leki z grupy antacida	Możliwe zmniejszenie wchłaniania fluorochinolonów z przewodu pokarmowego
Cyprofloksacyna	Leki obniżające próg drgawkowy, np. leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, SNRI, bupropion, tramadol, winpocetyna	Wzrost ryzyka wystąpienia drgawek
Cyprofloksacyna Norfloksacyna	Warfaryna	Nasilenie działania przeciwzakrzepowego, wzrost ryzyka krwawień
Cyprofloksacyna Norfloksacyna Lewofloksacyna Moksyflokscyna	Glikokortykosteroidy	Wzrost ryzyka wystąpienia tendinopatii i kolagenotoksyczności

Z kolei w przypadku stosowania antybiotyków z grupy makrolidów w praktyce ryzyko interakcji farmakokinetycznych jest największe w przypadku stosowania klarytromycyny, która jest transportowana i metabolizowana przez p-glikoproteinę oraz CYP3A4, będąc równocześnie inhibitorem obydwu tych systemów. U pacjentów z COVID-19 przeciwwskazane jest łączenie klarytromycyny z deksametazonem z uwagi na interakcje farmakokinetyczne oraz znaczny wzrost ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności.

Najistotniejsze interakcje klarytromycyny w praktyce klinicznej

Lek lub grupa leków indukująca interakcje z klarytromycyną	Praktyczne wnioski kliniczne
Simwastatyna, atorwastatyna	Wzrost ryzyka wystąpienia hepatopatii i miopatii, ryzyko szczególnie wysokie w przypadku stosowania atorwastatyny – hamuje CYP3A4 oraz P-gp, dodatkowo wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Leki wydłużające QTc	Wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Azolowe leki przeciwgrzybicze, np. flukonazol, itraconazol	Wzrost ryzyka wystąpienia hepatopatii
Losartan	Wzrost ryzyka wystąpienia hipotonii
Fentanyl – transdermalne systemy terapeutyczne	Nie łączyć, znaczne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej
Antagoniści wapnia, pochodne 1,4-dihydropirydyny, np. amlodypina, lerkaniidypina, nitrendypina	Nie łączyć, wzrost ryzyka wystąpienia ostrej niezapalnej niewydolności nerek
Omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol	Wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych, można stosować pantoprazol i dekslanzoprazol
Kwetiapina	Nasilenie sedacji
Meloksykam	Wzrost ryzyka wystąpienia niewydolności nerek, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku
Inhibitory PDE-5 – sildenafil, wardenafil, tadalafil	Wzrost ryzyka hipotensji
Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban	Wzrost ryzyka krwawień, leki te są metabolizowane przez CYP3A4 (wyjątek: dabigatran) i transportowane przez P-gp
Takrolimus, cyklosporyna A	Wzrost ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności
Leki przeciwdepresyjne – citalopram, escitalopram, fluoksetyna, mirtazapina, paroksetyna, reboksetyna, sertralina, wortioksetyna, trazodon, wenlafaksyna	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych
Zopiklon, zolpidem	Wzrost ryzyka wystąpienia parasomni non-REM
Morfina	Morfina jest inhibitorem P-gp, zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych podczas stosowania klarytromycyny

Opracowano przez członków rady naukowej Programu **Adamed Expert Fundacja**:

dr hab. n. med. Filip Szymański, prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz, dr hab. n. med. Jarosław Woroń