

Czy strategia „leczyc szybko, silnie i długo” jest nadal aktualna w antybiotykoterapii?*

Aude A. Ferran

z Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

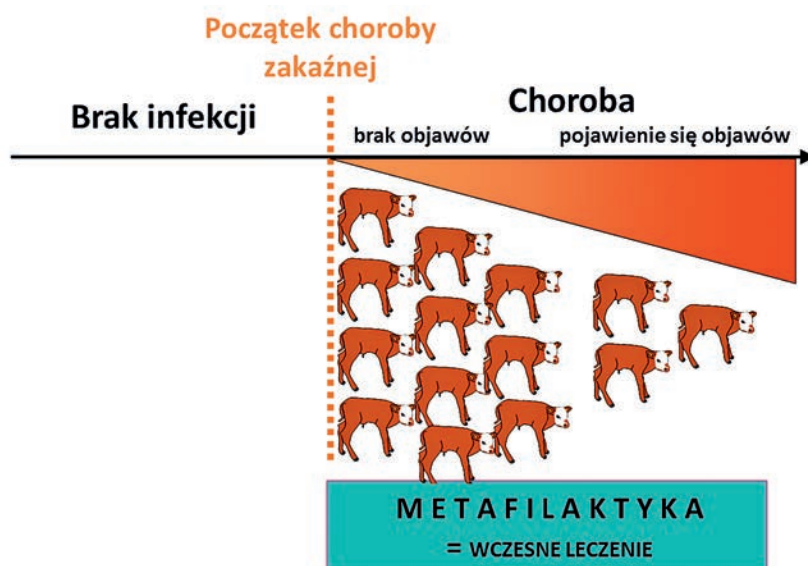
Błędy w antybiotykoterapii w praktyce weterynaryjnej mogą powodować powstawanie oporności bakterii u zwierząt i człowieka. Jaka jest zatem najlepsza strategia pozwalająca nie tylko wyleczyć zwierzę, ale również zapobiegać pojawieniu się oporności?

W medycynie weterynaryjnej celem antybiotykoterapii jest eliminacja bakterii patogennych z miejsca zakażenia, aby umożliwić wyleczenie zwierzęcia. Jednak innym, równie ważnym celem jest zapobieganie selekcji bakterii antybiotykkoopornych zarówno w miejscu zakażenia, jak również wśród mikroflory komensalnej. Szczególnie selekcja bakterii opornych (zoonotycznych lub niepatogennych) w obrębie mikroflory przewodu pokarmowego zwierząt może stanowić zagrożenie dla zdrowia człowieka. Wyzwaniem dla antybiotykoterapii weterynaryjnej jest więc utrzymanie zdrowia zwierząt, z równoczesną ochroną zdrowia ludzi. W artykule zostanie przedyskutowana strategia „leczyc szybko, silnie i długo”, która długi czas była zasadą w antybiotykoterapii, poprzez kolejne omówienie tych trzech elementów.

Leczyc szybko

Szybkie leczenie polega na podaniu leku przeciwbakteryjnego podczas infekcji bakteryjnej na samym jej początku, czasem nawet przed pojawieniem się objawów klinicznych. W medycynie weterynaryjnej antybiotyki mogą być podawane profilaktycznie przed zakażeniem bakteryjnym w sytuacjach narażenia na infekcje, takich jak odsadzenie prosiąt czy przegrupowanie cieląt. Takie postępowanie polegające na leczeniu wszystkich zwierząt w stadzie powoduje duże zużycie antybiotyków, czasem zbędne, ponieważ zwierzęta otrzymujące leki nie będą miały być może żadnego kontaktu z patogenymi bakteriami. W związku z tym, że profilaktyka często nie dotyczy konkretnego zakażenia, nieuzasadnione jest mówienie w tym kontekście o leczeniu, więc pozostała część artykułu nie będzie dotyczyła profilaktycznego zastosowania antybiotyków. Antybiotyki jednak mogą być

podawane leczniczo pojedynczym zwierzętom w stadzie, u których wystąpiły objawy kliniczne infekcji bakteryjnej. W takim przypadku zużycie antybiotyków w stadzie jest znacznie niższe, ale interwencja terapeutyczna może być czasami zbyt późna i powodować straty ekonomiczne dla właściciela. W medycynie weterynaryjnej istnieje jednak sytuacja pośrednia, pomiędzy profilaktyką a indywidualnym leczeniem zwierząt, jest to metafilaktyka (ryc. 1). To postępowanie, polegające na podawaniu antybiotyków wszystkim zwierzętom w stadzie w sytuacji, gdy jedynie niektóre z nich wykazują objawy kliniczne, musi być uznane za wczesne postępowanie lecznicze, a nie zwykłą profilaktykę w środowisku zakażonym. W momencie podawania antybiotyku pojedyncze najsłabsze zwierzęta wykazują objawy zakażenia. Jednak biorąc pod uwagę szybkość jego rozprzestrzeniania się w warunkach hodowlanych, charakteryzujących się dużą gęstością populacji, jest bardzo prawdopodobne, że inne zwierzęta w stadzie są również nosicielami tych samych bakterii patogennych, w mniejszej liczbie i że w ciągu kolejnych dni rozwiną się u nich objawy kliniczne, co może spowodować nieakceptowane przez właściciela straty ekonomiczne.



Ryc. 1. Przedstawienie momentu podania leków przeciwbakteryjnych w metafilaktyce. W metafilaktyce leki są podawane po pojawieniu się choroby zakaźnej wszystkim zwierzętom w stadzie, mimo że jedynie niektóre z nich wykazują objawy kliniczne zakażenia

Is the strategy to treat “fast, hard and for a long-term” still actual in antibacterial therapy?

Ferran A.A. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

This article aims at the critical presentation of traditional and current strategy in antibacterial therapy in animals. “Hit hard, fast and for a long-term”, which has been recommended for a long time in animal chemotherapy with antimicrobials agents, is not optimal to reach the 2 objectives which are to eradicate pathogens from the infectious site and to limit the selection of resistant bacteria. “Hit hard and fast”, allows reaching these 2 objectives rapidly and is still advised. However, “hit for a long-term” is not advised when possible, since it favours the selection of resistance at the infectious site and in the commensal microflora. In consequence, “hit hard, fast and for a short-term” (meaning for a duration limited to the strict requirements), is at that time the best strategy even if no antibiotic administration can prevent the effects on the intestinal microbiota which is a source of bacterial resistance potentially transferable to humans.

Keywords: antibiotic treatment, bacterial resistance, protocols of treatment.

Szybkie leczenie w ramach wczesnego postępowania leczniczego w metafilaktyce jest więc strategią służącą zapobieganiu stratom ekonomicznym z powodu spadku produkcji. Ale istnieją również argumenty naukowe sugerujące, że taka strategia może zwiększać prawdopodobieństwo sukcesu klinicznego, równocześnie minimalizując ryzyko pojawienia się oporności wśród bakterii patogennych, jak również

* Artykuł udostępniony przez Vetos-Farma sp. z o.o.

wśród mikroflory komensalnej, poprzez zmniejszenie zużycia antybiotyków na poziomie indywidualnym.

W rzeczywistości wczesne postępowanie terapeutyczne dotyczy momentu, kiedy w miejscu infekcji jest jeszcze niewielka liczba bakterii. W badaniach *in vitro* i zakażeniach eksperymentalnych wykazano, że liczba bakterii w momencie podawania antybiotyku warunkuje jego skuteczność, a tym samym sukces kliniczny. Na przykład stężenia leku przeciwbakteryjnego konieczne dla zahamowania wzrostu bakterii w liczbie 10^8 są, zależnie od leku, od 2 do 128 razy wyższe od stężeń niezbędnych do zahamowania wzrostu bakterii w liczbie 10^5 (1). W innych badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* (2) to samo stężenie jednego z antybiotyków β -laktamowych, imipenemu, usuwało populację bakterii o stężeniu 10^6 bakterii/ml, podczas gdy nie miało prawie żadnego wpływu na populację o stężeniu 10^8 bakterii/ml. W badaniach *in vivo* w modelu zakażenia płuc wywołanego przez *Klebsiella pneumoniae* u szczurów obserwowano bardzo podobne wyniki (3). Ta sama dawka marbofloksacyliny podawana domięśniowo usuwała z płuc populację zawierającą początkowo 10^5 bakterii, natomiast pozwalała jedynie na 10-krotne obniżenie populacji zawierającej początkowo 10^9 bakterii. Leczenie szybko sprzyja więc usuwaniu bakterii i wyleczeniu zwierzęcia. Ta strategia może również zmniejszać prawdopodobieństwo selekcji opornych bakterii w miejscu infekcji.

Oporność może pojawić się spontanicznie wśród bakterii patogennych przez mutacje genetyczne, które występują z częstością ok. 10^{-8} – 10^{-9} . Mutacje te mogą dotyczyć punktu uchwytu dla leków w komórce

bakteryjnej, np. w przypadku fluorochinolonów, uniemożliwiając lekom działanie. Ponadto, niezależnie od grupy leków, ich wewnątrzbakteryjne stężenia mogą być zredukowane przez mutacje powodujące obniżenie przepuszczalności błony komórkowej dla leków i wypompowywanie leku z komórki i w ten sposób prowadzi do zmniejszenia skuteczności działania leków przeciwbakteryjnych. Ponieważ częstość pojawiania się mutacji jest niska (10^{-8} – 10^{-9}), jest bardzo prawdopodobne, że działając wcześniej, gdy liczba bakterii nie jest jeszcze znaczna, w miejscu infekcji przed leczeniem nie ma żadnych bakterii będących nosicielami mutacji odpowiedzialnych za oporność (ryc. 2). Jeśli na początku leczenia nie ma bakterii opornych, lek przeciwbakteryjny nie będzie mógł wywierać swojej presji na selekcję. Mogliśmy zweryfikować te hipotezy przez dane eksperymentalne uzyskane w badaniach *in vitro* (4) i w dwóch modelach eksperymentalnych infekcji u gryzoni (3, 5).

W modelu infekcji płuc wywołanej przez *Klebsiella pneumoniae* u szczurów, po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki marbofloksacyliny, żadne z 10 zwierząt zakażonych przez 10^5 bakterii po leczeniu nie było nosicielami bakterii opornych, podczas gdy 7 szczurów na 10 zakażonych przez 10^9 bakterii było nosicielami bakterii opornych.

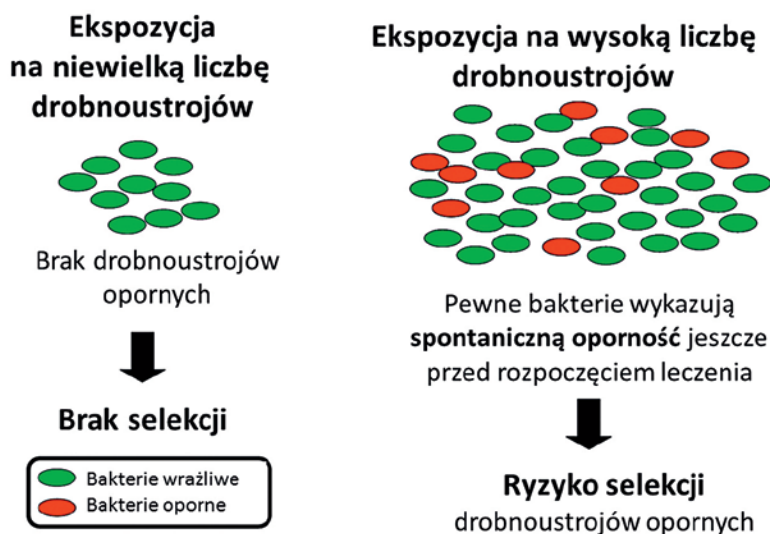
W podsumowaniu, „leczyć szybko”, szczególnie w czasie wczesnego postępowania leczniczego, sprzyja usuwaniu bakterii przez lepsze działanie antybiotyku i pozwala uniknąć selekcji oporności w miejscu infekcji, ograniczając obecność bakterii będących nosicielami mutacji na początku leczenia. Jednak w medycynie

weterynaryjnej wiele zwierząt jest leczonych później, kiedy pojawiają się kliniczne objawy zakażenia bakteryjnego. Antybiotykoterapia dotyczy wtedy dużej liczby bakterii w miejscu infekcji i aby mimo wszystko pozwalała usunąć bakterie i zapobiegać oporności, należy „uderzyć silnie”.

Leczyć silnie

Silne leczenie polega na ekspozycji bakterii na stężenia antybiotyku znacznie wyższe od minimalnego stężenia hamującego (MIC). Skuteczność antybiotyku zależy od wrażliwości i ekspozycji bakterii na dany lek. Parametry farmakodynamiczne (PD) określają wrażliwość szczepu bakteryjnego, a parametry farmakokinetyczne (PK), opisujące stężenie antybiotyku w kontakcie z bakteriami, pozwalają ocenić ekspozycję bakterii. W antybiotykoterapii parametry PK/PD stanowią kryterium zastępcze dla badań klinicznych i są w stanie prognozować wyleczenie kliniczne i mikrobiologiczne. Otrzymuje się je przez połączenie parametru ekspozycji (PK) i parametru wrażliwości (PD): najczęściej MIC. Trzy główne wskaźniki PK/PD w antybiotykoterapii to C_{max}/MIC (stosunek maksymalnego stężenia leku w krwi do MIC), AUC/MIC (stosunek pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu do MIC) i $T_{>MIC}$ (czas, w którym stężenia leku w krwi przekraczają wartość MIC; ryc. 3). Parametry C_{max}/MIC i AUC/MIC są bezpośrednio związane z podaną dawką. Jeśli dawka wzrasta, wartości tych wskaźników proporcjonalnie rosną. Dla leków przeciwbakteryjnych stężeniezależnych, takich jak fluorochinolony i aminoglikozydy, dla których wskaźnikami PK/PD przewidywanymi skutecznością są C_{max}/MIC i AUC/MIC , leczenie silne zwiększa prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego (1). Dla leków przeciwbakteryjnych czasozależnych, takich jak antybiotyki β -laktamowe, wskaźnikiem PK/PD prognozującym wyleczenie jest $T_{>MIC}$, którego wartość może rosnąć wraz z dawką, ale w sposób nieproporcjonalny. Dla tych antybiotyków zasada „leczyć silnie” niekoniecznie jest najlepsza i dla danej dawki dobowej najlepsza strategia polega na podzieleniu dawki na kilka podań, aby zwiększyć wartość $T_{>MIC}$.

W odniesieniu do selekcji bakterii opornych w miejscu infekcji, ona również może być zredukowana przez wysokie stężenia antybiotyków. Jeśli podanie antybiotyku jest późne, kiedy liczba bakterii jest znaczna ($>10^{8-9}$ bakterii), jest prawdopodobne, że jakieś bakterie oporne powstałe w wyniku spontanicznych mutacji będą obecne przed leczeniem (ryc. 2). Te oporne mutanty, które współegzystują z bakteriami wrażliwymi, powinny być całkowicie usunięte przez antybiotyki w tym samym



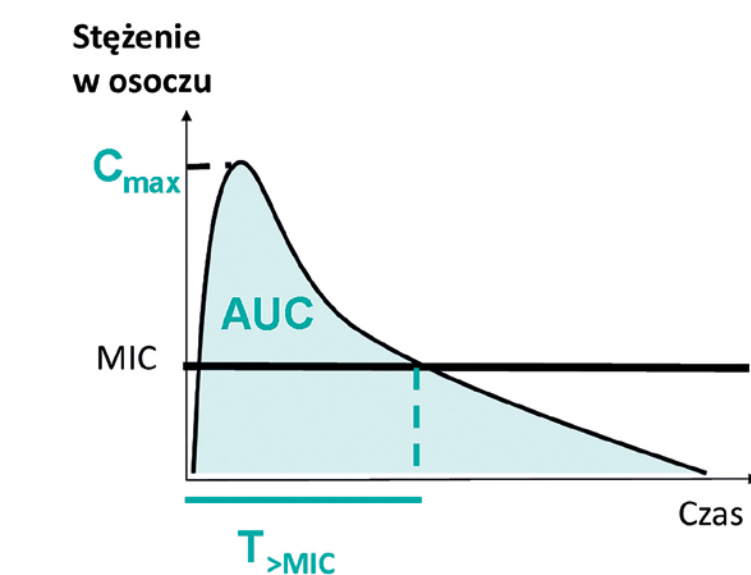
Ryc. 2. Pojawianie się mutacji odpowiedzialnych za antybiotykooporność w zależności od liczby bakterii w momencie rozpoczęcia leczenia. Przy małej liczbie bakterii brak spontanicznego pojawiania się opornych mutantów przed leczeniem, a zatem brak możliwości selekcji. W przypadku dużej liczby bakterii oporne mutanty pojawiające się przed leczeniem mogą być wyselekcjonowane i ich populacja namnaża się, jeśli schemat dawkowania leku jest nieodpowiedni

czasie co bakterie wrażliwe. Wobec tego, jeśli antybiotyk usuwa jedynie bakterie wrażliwe, bakterie odporne, które znajdują się pojedynczo w miejscu zakażenia, mogą się wtedy rozwijać bez konkurencji, a więc mogą być wyselekcjonowane przez leczenie przeciwbakteryjne. Ze względu na ten mechanizm antybiotykoterapii sprzyja to powstawaniu oporności poprzez presję selekcyjną, polegającą na usuwaniu jedynie populacji bakterii wrażliwych.

Zdolność różnych schematów dawkowania do zapobiegania selekcji bakterii opornych jest od kilku lat przedmiotem badań *in vitro*, na modelach zwierzęcych i w medycynie człowieka. Na przykład dla fluorochinolonów wykazano, że konieczne jest, aby stężenia leku przekraczały MIC dla bakterii najbardziej opornych przez 20% czasu leczenia, aby umożliwić usunięcie tych bakterii (6). Wydaje się, że dawki potrzebne dla przeciwdziałania selekcji bakterii opornych w miejscu zakażenia są wyższe od dawek pozwalających na wyleczenie zwierzęcia.

W leczeniu zwierząt bardzo trudne jest ustalenie optymalnej dawki dla każdego przypadku, ponieważ zależy ona od oddziaływań: bakteria – lek. Natomiast jest pewne, że nie należy nigdy podawać zbyt niskich dawek antybiotyku i zawsze stosować najwyższą dawkę dopuszczoną przy rejestracji leku, aby zbliżyć się do optymalnego schematu dawkowania.

Leczenie szybkie i silne pozwala nie tylko zwiększać prawdopodobieństwo sukcesu klinicznego, ale również zapobiegać selekcji opornych bakterii patogennych w miejscu infekcji. Jednak nie należy zapominać, że antybiotykoterapia działa nie tylko na bakterie patogenne w zakażonej tkance. Antybiotyk wpływa na wszystkie bakterie, które napotyka, szczególnie bakterie komensalne. Kiedy lek jest podawany doustnie, jest wchłaniany i przechodzi do krążenia ogólnego. Często wchłanianie nie jest całkowite i niewchłonięta część leku, która pozostaje w przewodzie pokarmowym, może działać na bakterie jelita grubego. Antybiotyki podawane drogą parenteralną nie tylko są wchłaniane do krążenia ogólnego z miejsca iniekcji, ale również mogą przechodzić do przewodu pokarmowego przez ich wydalanie z żółcią lub poprzez transport przez błonę śluzową jelit i ostatecznie dotrzeć do bakterii jelita grubego. Niezależnie od drogi podania, antybiotyki docierają do bakterii komensalnych przewodu pokarmowego i mogą wśród tych bakterii powodować selekcję najbardziej opornych. Wykazano, że po stosowaniu ampicyliny przez 7 dni u prosiąt, doustnie na czczo lub po karmieniu, albo domięśniowo, większość bakterii z rodziny Enterobacteriaceae pod koniec leczenia było opornych, niezależnie od drogi podania (7). Często to



Ryc. 3. Schematyczne przedstawienie zachowania się stężenia antybiotyku. AUC (pole pod krzywą), C_{max} (maksymalne stężenie leku we krwi), $T_{>MIC}$ (czas, w którym stężenia leku przekraczają MIC)

nażenie mikroflory komensalnej na kontakt z antybiotykami nie ma bezpośredniego reperkusji, ponieważ nie są one patogenne i nie stanowi to więc problemu dla zdrowia zwierząt. Z drugiej strony, te bakterie odporne mogą być zoonotyczne lub przenosić część genomu (np. plazmidy) na bakterie patogenne dla człowieka. Jeśli bakterie te są przenoszone na człowieka przez bezpośredni kontakt lub drogą pokarmową, mogą wywoływać choroby często trudne do wyleczenia z powodu związanej z tym oporności, stanowi to więc problem zdrowia publicznego.

Dawka leku wybranego do leczenia, wysoka lub niższa, wywiera prawdopodobnie bardzo mały wpływ na selekcję bakterii opornych wśród mikroflory komensalnej (8). Rzeczywiście, nie ma dawek tak niskich, aby zapobiegać ekspozycji mikroflory przewodu pokarmowego na lek, ani dawek wystarczająco wysokich, aby usuwać wszystkie bakterie, które nie są pożądane u zwierząt. Jedyne wpływy, jaki może mieć lekarz weterynarii na ograniczenie oporności wśród bakterii komensalnych, to wybór czasu trwania leczenia.

Leczyć długo

Strategia długiego leczenia zwiększa ryzyko selekcji oporności, zwłaszcza wśród mikroflory komensalnej, ponieważ czas, kiedy lek przeciwbakteryjny wpływa na selekcję bakterii, jest dłuższy (9). Nie należy więc stosować leczenia zbyt długiego, lecz dążyć do skrócenia czasu leczenia do niezbędnego minimum. Ostatnie badania w medycynie człowieka zajmowały się wpływem skrócenia czasu terapii na wyleczenie i selekcję bakterii opornych. Większość tych badań wiąże skrócenie czasu leczenia ze zwiększeniem dawki antybiotyku. U ludzi

w zapaleniu płuc taki sam odsetek wyleczeń stwierdzano po podawaniu 750 mg lewofloksacyliny przez 5 dni i po podawaniu 500 mg lewofloksacyliny przez 10 dni (10). Skrócenie czasu leczenia skojarzone ze zwiększeniem dawki dobowej nie prowadziło, w tym przypadku, do zwiększenia liczby niepowodzeń klinicznych. W odniesieniu do mikroflory komensalnej badania wykazały, że nosicielstwo opornych streptokoków komensalnych w mikroflorze gardła było częstsze u dzieci leczonych penicyliną przez ponad 5 dni (11). Według WHO, brakuje poważnych badań klinicznych pozwalających ustalić optymalny czas leczenia u ludzi. Podobny problem dotyczy medycyny weterynaryjnej, wydaje się, że należy dołożyć starań w celu skracania czasu leczenia, kiedy pozwala na to sytuacja. Redukcja antybiotykooporności mikroflory komensalnej jest dużym wyzwaniem dla lekarzy weterynarii, którzy coraz częściej są wskazywani jako sprawcy oporności bakterii patogennych dla ludzi, ze względu na niewłaściwe prowadzenie antybiotykoterapii u zwierząt.

Podsumowanie

W podsumowaniu, zaleca się leczyć silnie i szybko, aby zwiększać prawdopodobieństwo sukcesu klinicznego i zapobiegać pojawianiu się bakterii opornych w miejscu infekcji. Należy również pamiętać, że obecnie żadna antybiotykoterapia, niezależnie od drogi podania i dawkowania, nie może ominąć mikroflory komensalnej. Może to powodować selekcję opornych bakterii zoonotycznych w przewodzie pokarmowym, potencjalnie przenoszonych na człowieka lub także powodować oporność bakterii niepatogennych dla człowieka, które odgrywają rolę „kon-

trojańskiego” w przenoszeniu genów oporności na bakterie komensalne u ludzi. Jedynym działaniem dla lekarza weterynarii w celu ograniczenia ekspozycji bakterii przewodu pokarmowego na leki przeciwbakteryjne jest skrócenie czasu leczenia do niezbędnego minimum, gdy pozwalają na to warunki.

Piśmiennictwo

1. Konig C., Simmen H.P.: Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid-implications for bactericidal activity of antibiotics. *J. Antimicrob Chemother.* 1998, **42**, 227–232.
2. Mizunaga S., Kamiyama T.I.: Influence of inoculum size of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on in vitro activities and in vivo efficacy of fluoroquinolones and carbapenems. *J. Antimicrob Chemother.* 2005, **56**, 91–96.
3. Kesteman A.S., Ferran A.A.: Influence of inoculum size and marbofloxacin plasma exposure on the amplification of resistant subpopulations of *Klebsiella pneumoniae* in a rat lung infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009, **53**, 4740–4748.
4. Ferran A., Dupouy V.: Influence of inoculum size on the selection of resistant mutants of *Escherichia coli* in relation to mutant prevention concentrations of marbofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007, **51**, 4163–4166.
5. Ferran A.A., Kesteman A.S.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the influence of inoculum size on the selection of resistance in *Escherichia coli* by a quinolone in a mouse thigh bacterial infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009, **53**, 3384–3390.
6. Etienne M., Croisier D.: Effect of low-level resistance on subsequent enrichment of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. *J. Infect. Dis.* 2004, **190**, 1472–1475.
7. Bibbal D., Dupouy V.: impact of three ampicillin dosage regimens on selection of ampicillin resistance in *Enterobacteriaceae* and excretion of blaTEM genes in swine feces. *Appl. Environ Microbiol.* 2007, **73**, 4785–4790.
8. Fantin B., Duval X.: Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *J. Infect. Dis.* 2009, **200**, 390–398.
9. Adembri C., Novelli A.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antimicrobials: potential for providing dosing regimens that are less vulnerable to resistance. *Clin. Pharmacokinet.* 2009, **48**, 517–528.
10. Dunbar L.M., Wunderink R.G.: High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 2003, **37**, 752–760.
11. Guillemot D., Carbon C.: Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Am. Med. Assoc.* 1998, **279**, 365–370.

Aude A. Ferran, UMR1331 Toxalim, INRA, ENVT. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des Capelles. BP 87614, 31 076 TOULOUSE CEDEX 03, France, e-mail: a.ferran@envt.fr