

Plan Seminarium

- 1) klasyfikacje i dane epidemiologiczne
- 2) zasady farmakokinetyki i farmakodynamiki
- 3) racjonalne stosowanie
- 4) oporność na leki przeciwinfekcyjne
- 5) charakterystyka poszczególnych grup
- 6) leki przeciwgrzybicze
- 7) probiotyki

Pułapki antybiotykoterapii

Dr n. med. Marcin Kosmalski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

DEFINICJA ANTYBIOTYKÓW

antybiotyki [gr. *antí* ‘przeciw’, ‘naprzeciw’, *biotikós* ‘dotyczący życia’], substancje wytwarzane przez organizmy żywe, głównie przez drobnoustroje (zwłaszcza grzyby i niektóre bakterie), hamujące wzrost innych drobnoustrojów, a nawet zabijające je;

także otrzymywane syntetycznie; związki głównie małowcząsteczkowe, o skomplikowanej budowie; szeroko stosowane w leczeniu; niektóre antybiotyki znalazły zastosowanie w leczeniu nowotworów; m.in. penicyliny, cefalosporyny, tetracykliny.

Środki przeciwnieinfekcyjne (antybiotyki i chemioterapeutyki)

- **B-laktamy** (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy i monobaktamy)
- **Glikopeptydy** (wankomycyna, teikoplanina, dalbawacyna, telawancyna, cykloseryna, bacytracyna, orytawancyna)
- **Aminoglikozydy** (amikacyna, gentamycyna, netylmycyna, streptomycyna, tobramycyna, neomycyna)
- **Tetracykliny i glicylocykliny** (doksycyklina, tetracyklina, minocyklina, tygecyklina)
- **Makrolidy , ketolidy** (erytromycyna, spiramycyna, josamycyna, azytromycyna, roksytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna)
- **Linkozamidy** (linkomycyna, klindamcyna)

Środki przeciwinfekcyjne (antybiotyki i chemioterapeutyki)

- **Streptograminy** (chinupristyna, dalfopristyna, pristinamycyna)
- **Oksazolidynony** (linezolid, eperezolid)
- **Chinolony** (ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna, enoksacyna, kwas pipemidynowy)
- **Sulfonamidy** (kotrimoksazol)
- **Nitroimidazole** (ornidazol, metronidazol, tynidazol)
- **Nitrofurany** (furagin, nifuroksazyd, nitrofurantoina)
- **Kwas fusydowy, fosfomycyna, polimyksyny** (kolistyna), **daptomycyna, mupirocyna, ansamycyny** (ryfampicyna)

hamowanie syntezy
ściany komórkowej

- β -laktamy i glikopeptydy
- fosfomycyna i bacytracyna
- imidazole

hamowanie
biosyntezy białek

- makrolidy i tetracykliny
- aminoglikozydy i chloramfenikol
- kwas fusydowy, linezolid, tygecyklina

hamowanie syntezy
kwasów nukleinowych

- fluorochinolony
- rifampicyna
- metronidazol, nitrofurany

hamowanie szlaków
metabolicznych

- sulfonamidy
- trimetoprim
- flucytozyna

uszkodzenie błony
protoplazmatycznej

- polimyksyny
- daptomycyna
- nystatyna, amfoterycyna B

FDA Panel Gives Nod to New Antibiotics

Published: Mar 31, 2014



By [Michael Smith](#), North American Correspondent,
MedPage Today



Two new antibiotics aimed at acute skin and skin structure infections each got unanimous approval Monday from an FDA advisory committee.

The Anti-Infective Drugs Advisory Committee voted 14-0 to support approval of [tedizolid phosphate \(Sivextro\)](#), a protein synthesis inhibitor that targets Gram-positive organisms and can be used either orally or by injection.

The committee also voted 12-0 to back approval of [dalbavancin \(Dalvance\)](#), a lipoglycopeptide antibacterial that weakens the cell walls of Gram-positive pathogens and to a lesser extent those of Gram-negatives. It is given by injection.

The FDA is not obligated to follow the advice of its committees, but often does.







New class of antibiotics discovered by chemists

Date: March 7, 2014

Source: University of Notre Dame

Summary: A new class of antibiotics to fight bacteria such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other drug-resistant bacteria that threaten public health has been discovered by a team of chemists. The new class, called oxadiazoles, was discovered in silico (by computer) screening and has shown promise in the treatment of MRSA in mouse models of infection. MRSA has become a global public-health problem since the 1960s because of its resistance to antibiotics.

Share This

- >  Email to a friend
- >  Facebook
- >  Twitter
- >  LinkedIn
- >  Google+
- >  Print this page

Related Topics

Health & Medicine

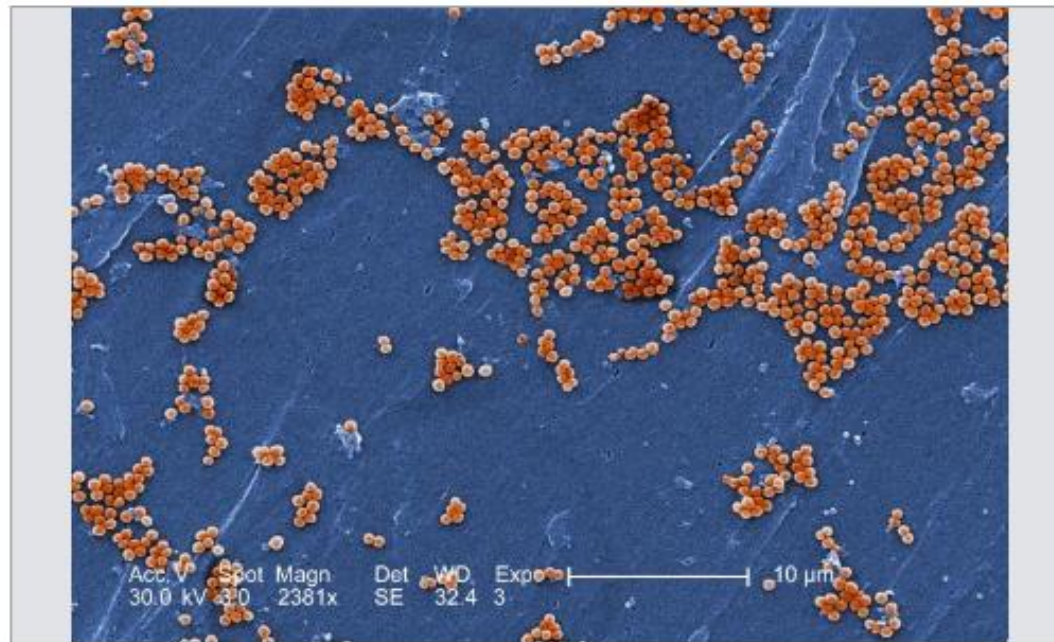
- > Pharmacology
- > Pharmaceuticals
- > Infectious Diseases

Plants & Animals

- > Bacteria
- > New Species
- > Microbes and More

Related Articles

- > Antibiotic resistance
- > Public health
- > Penicillin-like antibiotics
- > Drug discovery
- > Antiviral drug
- > Epidemiology



Scanning electron micrograph (SEM) depicted numerous clumps of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteria (MRSA); magnified 2381x.

Credit: CDC/Janice Haney Carr

[\[Click to enlarge image\]](#)

MBC (*minimal bacteriocidal activity*) – najmniejsza ilość antybiotyku potrzebna do zabicia określonej populacji bakterii danego gatunku

MIC (*minimal inhibitory concentration*) – najmniejsza ilość antybiotyku potrzebna do zahamowania wzrostu i wstrzymania procesów życiowych bakterii

mg/l, ug/ml

MBC/MIC \leq 4 MBC~MIC

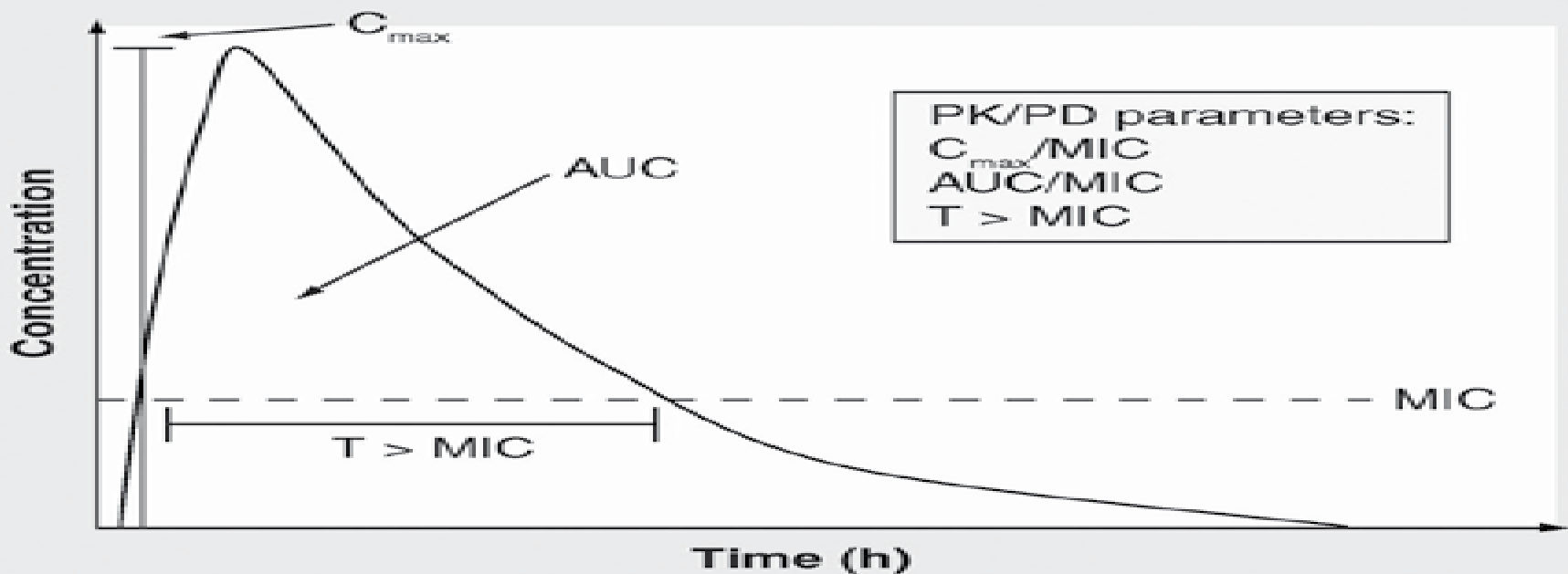
EFEKT POANTYBIOTYKOWY (*postantibiotic effect, PAE*)

polega na supresji wzrostu bakteryjnego pomimo spadku stężenia antybiotyku w surowicy poniżej wartości MIC lub przy całkowitym jego braku

aminoglikozydy, makrolidy, fluorochinolony, karbapenemy

- PAE wankomycyny wobec *S. aureus* trwa 1,5-3h; *in vivo* okres ten może być nawet dłuższy
- PAE karbapenemów wobec pałeczek *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. fecalis* trwa 1-2h

Bakteriostatyczne	Bakteriobójcze		
makrolidy, ketolidy	β -laktamy	aminoglikozydy	azytromycyna
linkozamidy	makrolidy	fluorochinolony	fluorochinolony
tetracykliny	glikopeptydy	metronidazol	glikopeptydy
chloramfenikol	klindamycyna	telitromycyna	
trimetoprim	fluorochinolony	daptomycyna	
sulfonamidy	linezolid	dalbawancyna	
linezolid	Zależne od czasu, w którym stężenie przekracza wartość (T>MIC)	Zależne od wartości maksymalnego stężenia (peak/MIC)	
tygecykina			



$T > MIC_{90}$ (%) - czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC

ideał to wlew dożylny

(efekt zależny od czasu dawki)

β -laktamy, erytromycyna i klarytromycyna, linezolid,
wankomycyna

C_{max}/MIC_{90} – proporcja stężenia leku maksymalnego do MIC

(efekt zależny od stężenia)

aminoglikozydy, fluorochinolony, daptomycyna, metronidazol

AUC_{24}/MIC_{90} – proporcja MIC do dobowej ekspozycji na lek

(efekt zależny od stężenia z komponentą czasową)

fluorochinolony, tetracykliny, azytromycyna, glikopeptydy

MBQ – oznaczanie skuteczności antybiotyku wobec drobnoustroju

- iloraz wartości granicznej stężenia antybiotyku dla szczepu wrażliwego (*break point*) do wartości MIC dla szczepu badanego
- im współczynnik jest wyższy, tym większa jest skuteczność terapeutyczna antybiotyku

Okres biologicznego półtrwania

Krótki okres półtrwania (do jednej godziny)	Umiarkowany okres półtrwania (do kilku godzin)	Wydłużony okres półtrwania
penicylina benzylowa (0,5) penicylina fenoksymetylowa (0,5-0,8) amoksycylina (0,5-1,0) ampicylina (1,0) cefaklor (0,5-1,0) cefaleksyna (1,0) amoksycylina/ klawulanian (1,0) imipenem (0,75) meropenem (1,1)	cefotaksym (1,0-1,6) cefuroksym (1,1-1,4) aztreonam (1,3-2,0) aminoglikozydy (2,5) erytromycyna (1,0-2,0) klindamycyna (2,4) linezolid (5,0) cyprofloksacyna (4,0) rifampicyna (2-5) acyklowir (2,5-3,0) flucytozyna (3-4)	ceftriakson (6-8) azytromycyna (11-14) fluorochinolony (3,5-7) kotrimoksazol (12) metrodidazol (6-14) wankomycyna (5,8) tetracyklina (8,5) dalbawancyna (168)* doksycyklina (23) amfoterycyna (24-48) flukonazol (23-30) worykonazol (6-12) posakonazol (20-66)

* lipoglikopeptyd (oporne szczepy Gram(+); dawkowanie 1 x w tygodniu)

Stopień wiązania z białkami w %

penicyliny	cefalosporyny	karbapenemy	inne antybiotyki
penicylina G (65) kloksacylina (95-98) amoksycylina (20) piperacylina (16-48)	cefaleksyna (5-15) cefaklor (22-25) cefuroksym (35-50) ceftazydym (<10) cefotaksym (30-50) ceftriakson (85-95)	ertapenem (95) imipenem (15-25) meropenem (2)	linezolid (30) metronidazol (20) rifampicyna (80) aminoglikozydy (0-10) cyprofloksacyna (20-40)

Farmakokinetyka

1. Wchłanianie

wyraźny efekt „first pass” dla izoniazydu oraz terbinafiny

2. Dystrybucja – penetracja

OUN

Dobra - chloramfenikol, metronidazol, kotrimoksazol, linezolid, worykonazol, flukonazol, flucytozyna

Tylko w stanie zapalnym - β -laktamy (penicylina G, ampicylina, karbapenemy, monobaktamy, cefuroksym, cefalosporyny III i IV generacji), wankomycyna, amikacyna, gentamycyna, tobramycyna, streptomycyna

Zła - klindamycyna, linkomycyna, polimyksyna B, fluorochinolony (wyjątek pefloksacyna), makrolidy, tygecyklina, daptomycyna, amfoterycyna B, itrakonazol, ketokonazol, kaspofungina, ryfampicyna

Farmakokinetyka

2. Dystrybucja

Drzewo oskrzelowe – makrolidy i β laktamy

Płyny gruczołu krokowego - „nowe fluorochinolony”

Limfa – gentamycyna, ampicyclina, amoksycylina

Żółć – mezlocylina, piperacylina, cefotiam, ceftriakson,

Kości – linkozamidy, kwas fusydowy, kloksacylina, cefalosporyny III generacji

3. Metabolizm – substancje hydrofilne

Inhibitory CYP3A - erytromycyna, klarytromycyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol i worikonazol

Induktor CYP3A – rifampicyna

4. Wydalanie

Nerki – modyfikacja dawek - cefalosporyny, karbapenemy, aminoglikozydy, glikopeptydy, nitroimidazole, flucytozyna

Wątroba – modyfikacja dawek – eryromycyna, klindamycyna, metronidazol, rifampicyna, izoniazyd, chloramfenikol

Antybiotyki a niewydolność nerek

Stosowane przy anurii: penicyliny (**nie tykarcylina !!!**), doksycyklina, erytromycyna, chloramfenikol, ryfampicyna, kwas fusydowy

Należy unikać: cefalosporyny I generacji, aminoglikozydy, polimyksyny, wankomycyna, nitrofurantoina, amfoterycyna B

Nieusuwane podczas dializ: kliksacylina, amfoterycyna B, waankomycyna, klindamycyna, polimyksyna, kwas fusydowy, ryfampicyna, azytromycyna

Usuwane podczas hemodializ: penicyliny, cefalosporyny, tykarcylina/klawulanian, karbapenemy, aminoglikozydy, fluorochinolony, teikoplanina, metronidazol, linezolid

Antybiotyki, których dawki należy zredukować w niewydolności nerek

niewielka modyfikacja	znaczna modyfikacja
penicylina benzylowa	aminoglikozydy
ampicylina/amoksycylina	karbapenemy
amoksycylina/klawulanian	daptomycyna
cefalosporyny	aztreonam
klindamycyna	ceftazydym
kotrimoksazol	cefuroksym
metronidazol	wankomycyna
flucytozyna	cyprofloksacyna
flukonazol	kolistyna

Potencjalna hepatotoksyczność antybiotyków

Bezpośrednie działanie na komórkę wątrobową	Cholestaza wewnątrzwątrobową
tetracykliny rifampicyna niektóre fluorochinolony sulfonamidy nitrofurantoina ketokonazol	amoksycylina/klawulanium ceftriakson erytromycyna klindamycyna sulfonamidy nitrofurantoina

Racjonalna antybiotykoterapia

Ważne pytania przed decyzją zastosowania antybiotyku wg . Lampris'a i wsp.:

- 1) Czy wskazane jest podanie leku przeciwdrobnoustrojowego na podstawie objawów klinicznych? lub czy rozsądne jest w danej sytuacji dalsze oczekiwanie, aż takie objawy wystąpią?
- 2) Czy pobrano odpowiedni klinicznie materiał w celu ustalenia rozpoznania mikrobiologicznego?
- 3) Jakie są prawdopodobne czynniki etiologiczne schorzenia u danego pacjenta?
- 4) Jakie środki należy podjąć w celu ochrony osób narażonych, aby zapobiec wtórnym przypadkom infekcji oraz jakie środki powinny zostać wprowadzone, by zapobiec dalszej ekspozycji?
- 5) Czy istnieją dowody kliniczne (np. z badań klinicznych), które świadczą o korzyściach klinicznych z zastosowania terapii przeciwdrobnoustrojowej u danego pacjenta?

Racjonalna antybiotykoterapia

Ważne pytania cd:

- 6) Jeśli zostanie zidentyfikowany patogen będący konkretnym drobnoustrojem, czy można początkowe leczenie empiryczne zastąpić lekiem o węższym spektrum działania?
- 7) Czy można zastosować jeden lek, czy konieczna jest kombinacja leków?
- 8) Jaka jest optymalna dawka, droga podania i czas leczenia?
- 9) Jakie szczegółowe badania (np. antybiotyrogram z oceną wrażliwości) powinny zostać przeprowadzone w celu identyfikacji pacjentów, którzy nie odpowiedzą na leczenie?
- 10) Jakie środki pomocnicze mogą zostać zastosowane w celu zwalczania infekcji?, np.
 - usunięcie martwych tkanek, ciała obcego lub drenaż ropnia
 - zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych
 - zmniejszenie nadmiernej odpowiedzi immunologicznej gospodarza, np. poprzez włączenie glikokortykosteroidów

Leczenie empiryczne - antybiotyk „na wszystkie potencjalne patogeny”, , antybiotyki o szerokim zakresie działania lub połączenia antybiotyków. Najczęstszą przyczyną selekcji szczepów opornych. Wybór antybiotyku na podstawie ciężkości zakażenia, lokalizacji zakażenia, wrażliwości patogenu, farmakokinetyki, farmakoeconomiki

Przed rozpoczęciem takiego leczenia u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym należy pobrać materiał do badań bakteriologicznych !!!!

Leczenie celowane – po 48-72h, antybiotyk o wysokiej efektywności, tj. o wąskim zakresie działania, o możliwie niewielkich działaniach niepożądanych (zidentyfikowany patogen, wykonany antybiogram)

Leczenie deeskalacyjne – tzw. niewykazujące luk. Odpowiednie połączenie leków umożliwia ujęcie wszystkich możliwych zarazków infekcji

Leczenie sekwencyjne – terapia rozpoczęta drogą pozajelitową kontynuowana doustnie (substancja czynna ta sama , podobna lub odpowiednie środki o innych właściwościach i innej zasadzie działania). Pomniejszenie kosztów

Kojarzenie antybiotyków

Reguła Jawetza - na ogół nie należy kojarzyć antybiotyków bakteriostatycznych i bakteriobójczych. Są wyjątki.

- terapia empiryczna ciężkich zakażeń
- często etiologia mieszana
- u chorych z upośledzonym układem odpornościowym

CEL: spotęgowanie efektu bakteriobójczego, poszerzenie spektrum działania i zmniejszenie ryzyka selekcji szczepów opornych

Umożliwiają leczenie ciężkich infekcji powodowanych florą mieszaną i działają synergistycznie na pojedynczy rodzaj bakterii

B-laktamy z aminoglikozydami

„Step by step” leczenia empirycznego

1. Identyfikacja rozpoznania klinicznego jako zakażenia bakteryjnego
2. Pobieranie materiału do badań mikrobiologicznych
3. Sformułowanie rozpoznania mikrobiologicznego
4. Określenie konieczności leczenia empirycznego
5. Wprowadzenie leczenia

Profilaktyka antybiotykowa

1. **Okołozabiegowa**
2. **Po kontakcie z chorym pacjentem** (krztusiec, meningokokowe zapalenie opon m-r, płonica)
3. **Skłonności do nawrotów** (infekcje dróg moczowych)
4. **Neutropenia** (terapia poprzedzająca pogorszenie)

Profilaktyka antybiotykowa

Ogólne zasady profilaktyki przeciwbakteryjnej chirurgicznej według Lampiris'a:

- 1) antybiotyk powinien wykazywać aktywność wobec typowych patogenów ran chirurgicznych; należy unikać leków o niepotrzebnie szerokim spektrum działania
- 2) antybiotyk powinien mieć udowodnioną w badaniach klinicznych skuteczność
- 3) antybiotyk musi osiągać stężenia wyższe niż MIC dla spodziewanych patogenów oraz stężenia te muszą utrzymywać się na tym poziomie w czasie trwania zabiegu
- 4) najkrótszy czas stosowania – optymalnie pojedyncza dawka antybiotyku o największej efektywności i najmniejszej toksyczności
- 5) nowsze antybiotyki o szerokim spektrum działania powinny być zarezerwowane do leczenia zakażeń opornymi bakteriami
- 6) jeśli wszystkie inne właściwości są jednakowe dla kilku antybiotyków, powinno się zastosować lek najtańszy

Na czym polegają najczęstsze błędy podczas stosowania antybiotykoterapii:

- wybór antybiotyku właściwy – zbyt mała dawka
- brak dawki uderzeniowej (uwaga! teikoplanina)
- w dawkowaniu nie uwzględniono niewydolności nerek i wątroby
- zły wybór antybiotyku – nie pokrywający spektrum drobnoustrojów powodujących zakażenie
- zły wybór z powodu zbyt szerokiego spektrum zastosowanego antybiotyku
- brak danych klinicznych (EBM) o skuteczności leku w terapii określonego zakażenia
- zbyt długi czas stosowania antybiotyku
- zastosowanie antybiotyku nie było potrzebne
- przedłużona profilaktyka



UNIwersytet
MEDYCYNY
W ŁODZI

Oporność na leki przeciwinfekcyjne

THESE INFECTIONS CAN USUALLY BE TREATED WITHOUT ANTIBIOTICS

- Common cold
- Influenza (flu)
- Most coughs and bronchitis (chest cold with a cough)
- Many ear infections (also called otitis media)
- Many skin rashes

INFECTIONS CAUSED BY INAPPROPRIATE ANTIBIOTIC USE

- Bacteria like *Staphylococcus aureus* (a bacterium that causes serious infections in immune-compromised persons) develop resistance to the antibiotics typically used to treat the infections they cause, leading, for example, to methicillin (a type of antibiotic)-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), which can now affect individuals in hospitals and in the community and is difficult to treat effectively.
- Other bacteria, such as *Streptococcus pneumoniae* (common cause of meningitis, blood infections, and pneumonia), are also developing resistance to antibiotics.
- Multiple drug-resistant tuberculosis may occur when an infected person does not complete the several-months-long antibiotic regimen needed to cure tuberculosis.

PROBLEMS CAUSED BY RESISTANT BACTERIA

- Common infections become more difficult to treat and can become life threatening.
- Infected people often require longer, more expensive, and more toxic treatment during extended hospital stays.
- The spread of the resistant bacteria to family members, coworkers, and friends threatens communities.

Sources: American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians Clinical Practice Guideline; Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition; Centers for Disease Control and Prevention

Carolyn J. Hildreth, MD, Writer

Alison E. Burke, MA, Illustrator

Richard M. Glass, MD, Editor

The JAMA Patient Page is a public service of JAMA. The information and recommendations appearing on this page are appropriate in most instances, but they are not a substitute for medical diagnosis. For specific information concerning your personal medical condition, JAMA suggests that you consult your physician. This page may be photocopied noncommercially by physicians and other health care professionals to share with patients. To purchase bulk reprints, call 312/464-0776.

WHAT YOU CAN DO

- Take antibiotics only when prescribed to you by a physician.
- Follow all directions when taking antibiotics and take the entire prescribed regimen even if you feel better before finishing them.
- Throw away any unused antibiotics; don't save antibiotics for future use since partial and incomplete treatment regimens are ways that bacteria develop resistance to antibiotics.
- Do not share your medication and don't take antibiotics prescribed for someone else; specific antibiotics are prescribed for specific bacteria, since all antibiotics are not able to cure all bacterial infections.

FOR MORE INFORMATION

- Centers for Disease Control and Prevention
www.cdc.gov/drugresistance/community/know-and-do.htm
- American Academy of Pediatrics
www.aap.org/advocacy/releases/aomqa.htm

INFORM YOURSELF

To find this and other JAMA Patient Pages, go to the Patient Page link on JAMA's Web site at www.jama.com. Many are available in English and Spanish. A Patient Page on coughs, cold, and antibiotics was published in the May 28, 2003, issue.



Oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe

Pierwotna - przed rozpoczęciem leczenia wiadomo, że lek nie działa na drobnoustroje (bezylopenicyliny nie działają na *Pseudomonas Aeruginosa*)

Nabyta - podczas stosowania leku dochodzi do mutacji lub przejęcia genów kodujących antybiotykooporność od innych drobnoustrojów która powoduje oporność na ten lek

Oporność krzyżowa - rozwój jednej oporności pociąga za sobą oporność na leki tej samej grupy

Oporność równoległa - rozwój jednej oporności pociąga za sobą oporność na leki o podobnym schemacie działania

Oporności na leki przeciwinfekcyjne

- 1. Zmniejszenie powinowactwa leków do miejsc wiążących** - (do rybosomów – MLSB resistant *S. aureus*, do PBP w ścianie komórkowej – *S. pneumoniae*, do enzymów – gyraza DNA i flurochinolony)
- 2. Zmniejszone przenikanie antybiotyku do komórki bakterii** - (utrata poryny D2 w ścianie zewnętrznej opornego na imipenem *P. aeruginosa*)
- 3. Zmodyfikowane cząsteczki docelowe, np. białko wiążące penicylinę PBP**
- 4. Enzymy niszczące antybiotyk** - (rozkładające – β -laktamazy, modyfikujące cząsteczkę leku – acetylotransferazy, kinazy)
- 5. Rozwijanie alternatywnych dróg przemiany materii, które omijają blokadę stworzoną przez antybiotyk** - (mutanty bakterii, które mogą pobierać potrzebne do życia produkty (np. tymidynę) obecne w środowisku, a które nie są syntetyzowane w obrębie bakterii (np. sulfonamidy))
- 6. Nabywanie zdolności tworzenia „pomp”, które szybko usuwają antybiotyk z komórki bakterii** - (usunięcie aktywne np. *S. aureus* usuwa fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, klindamycynę)

Oporność może być przekazywana pomiędzy bakteriami

transfer pionowy – na skutek podziałów w obrębie bakterii jednego gatunku

transfer horyzontalny – pomiędzy bakteriami różnych rodzajów

odpowiedzialne są za to plazmidy R (resistance)

na drodze: koniugacji, transdukcji (przez fagi) oraz transformacji (pobieranie DNA z otoczenia)

Wskaźnikiem stopnia oporności jest wzrost wartości MIC

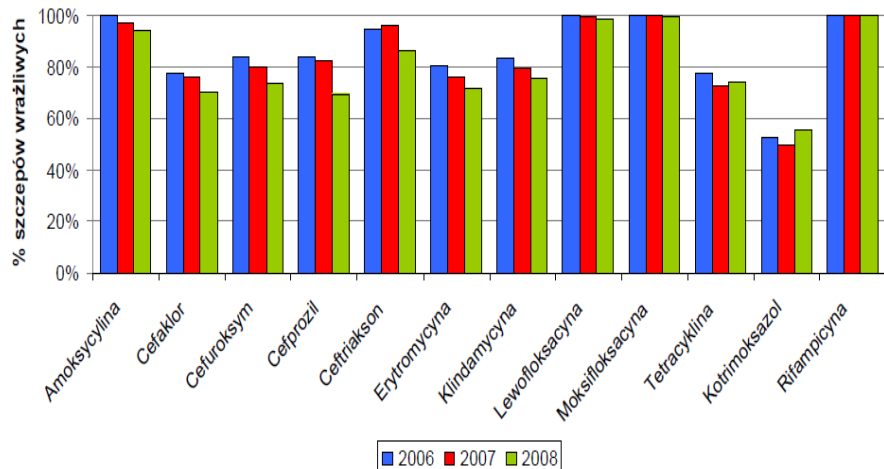
(np. MIC dla szczepów dwoinki zapalenia płuc: szczep niewrażliwy wymaga ponad 2,5 tys. razy większego stężenia penicyliny benzylowej od szczepu wrażliwego)

Projekt Aleksander 1996-2008

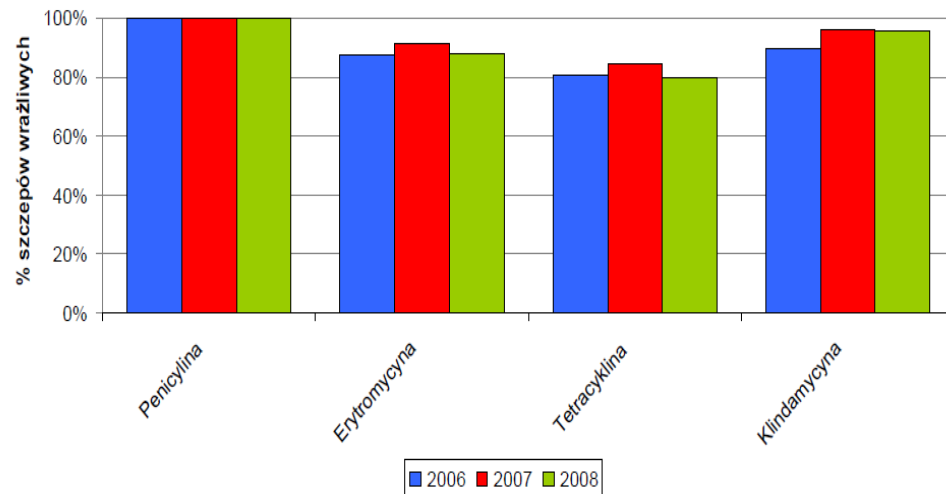
- Od 1992 roku, w Polsce od 1996 roku
- Od 2002 roku w Polsce prowadzone jest „Wieloośrodkowe badanie wrażliwości na leki bakterii wywołujących zakażenia dróg oddechowych w środowisku pozaszpitalnym”
- W ciągu 12 lat prowadzenia projektu w Polsce zebrano 5519 szczepów bakteryjnych, w tym 2281 *H. influenzae*, 1960 *S.pneumoniae*, (493 *M. catarrhalis* tylko do roku 2005) wyizolowanych z płwociny, popłuczyn oskrzelowych i krwi pacjentów ze zdiagnozowanymi klinicznie pozaszpitalnymi zakażeniami dolnych dróg oddechowych i 785 *S. pyogenes* wyhodowanych z wymazów z gardła pacjentów z ostrym ropnym zapaleniem gardła i migdałków podniebiennych.
- W roku 2008 w Projekcie uczestniczyło 34 ośrodków z 14 województw Polski

Projekt Aleksander

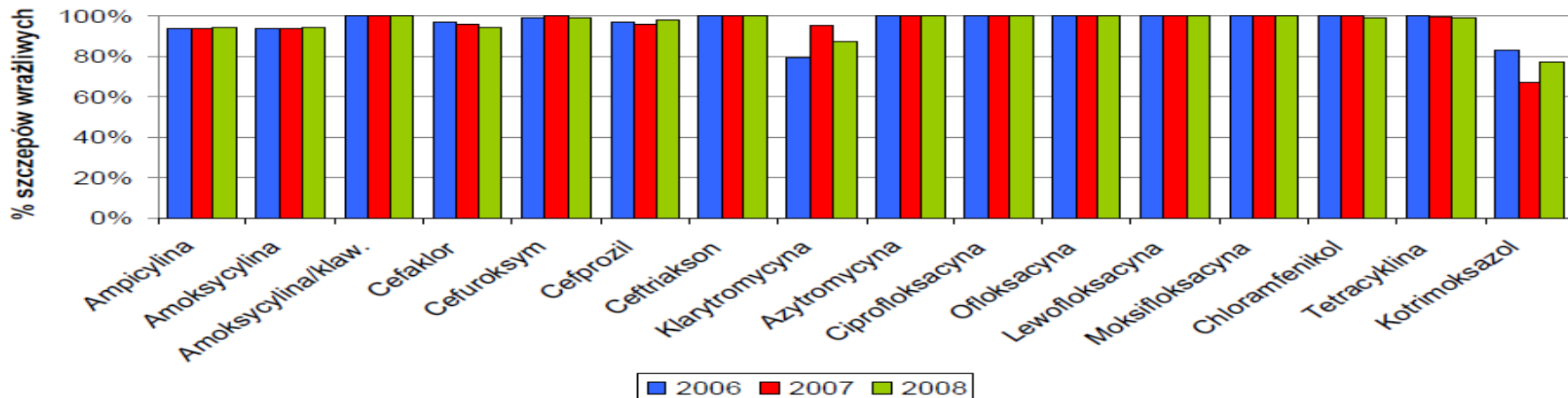
Wrażliwość szczepów *Streptococcus pneumoniae* na wybrane leki przeciwbakteryjne w latach 2006-2008



Wrażliwość szczepów *Streptococcus pyogenes* na wybrane leki przeciwbakteryjne w latach 2006-2008



Wrażliwość szczepów *Haemophilus influenzae* na wybrane leki przeciwbakteryjne w latach 2006-2008

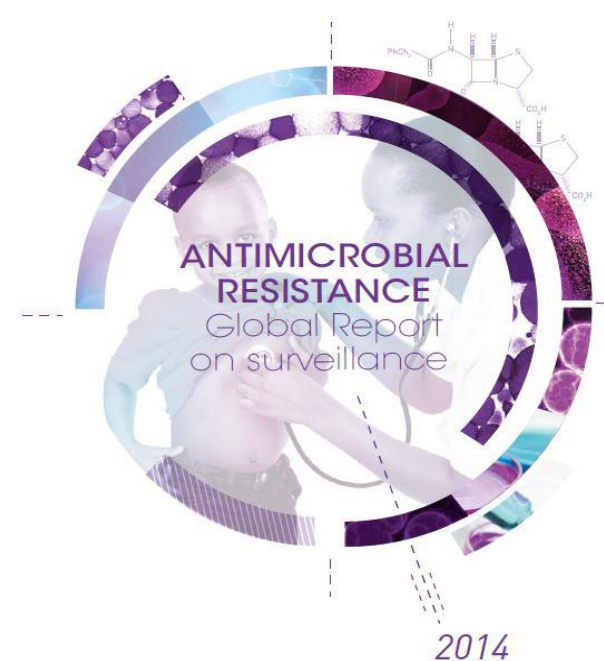


Antimicrobial resistance

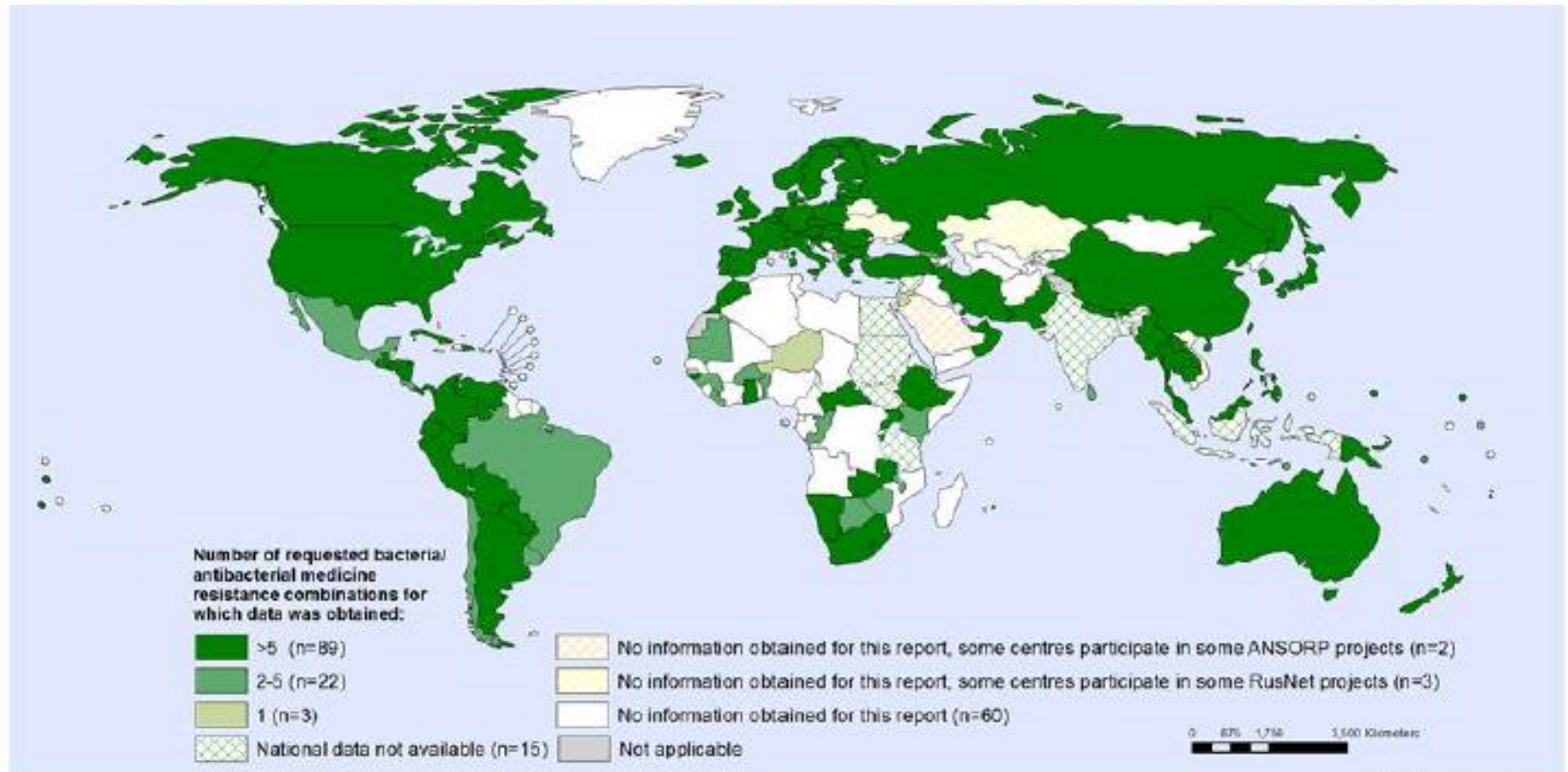
Fact sheet N°194
Updated April 2014

Key facts

- Antimicrobial resistance (AMR) threatens the effective prevention and treatment of an ever-increasing range of infections caused by bacteria, parasites, viruses and fungi.
- It is an increasingly serious threat to global public health that requires action across all government sectors and society.
- AMR is present in all parts of the world. New resistance mechanisms emerge and spread globally.
- In 2012, there were about 450 000 new cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) has been identified in 92 countries. MDR-TB requires treatment courses that are much longer and less effective than those for non-resistant TB.
- Resistance to earlier generation antimalarial drugs is widespread in most malaria-endemic countries. Further spread, or emergence in other regions, of artemisinin-resistant strains of malaria could jeopardize important recent gains in control of the disease.
- There are high proportions of antibiotic resistance (ABR) in bacteria that cause common infections (e.g. urinary tract infections, pneumonia, bloodstream infections) in all regions of the world. A high percentage of hospital-acquired infections are caused by highly resistant bacteria such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or multidrug-resistant Gram-negative bacteria.
- Treatment failures due to resistance to treatments of last resort for gonorrhoea (third-generation cephalosporins) have now been reported from 10 countries. Gonorrhoea may soon become untreatable as no vaccines or new drugs are in development.
- Patients with infections caused by drug-resistant bacteria are generally at increased risk of worse clinical outcomes and death, and consume more healthcare resources than patients infected with the same bacteria that are not resistant.



Available National Data* on Resistance for Nine Selected Bacteria/Antibacterial Drug Combinations, 2013



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and Information Systems (HSI)
World Health Organization



© WHO 2013. All rights reserved.

*National data means data obtained from official sources, but not that data necessarily are representative for the population or country as a whole



UNIWE
MEDYCY
W ŁODZ

Charakterystyka poszczególnych grup antybiotyków i chemioterapeutyków

Penicyliny

Amoksycylina, ampicylina, azydocylicyna, penicylina G, dikloksacylina, ,
flukloksacylina, mezlocylica, oksacylica, penicylina V, piperacylica,
propicylica, sultamycylica

WCHŁANIANIE – szybkie, posiłek opóźnia wchłanianie leku, penicylina V doustnie, penicylina G pozajelitowo

WIĄZANIE Z BIAŁKAMI – niewielka zdolność

ELIMINACJA – przez nerki

INTERAKCJE – zmniejszają działanie sulfonamidów i doustnych antykoagulantów



- ✓ niska toksyczność
- ✓ silne działanie bakteriobójcze
- ✓ dobra penetracja do tkanek
- ✓ dostępne formy depot – penicylina prokainowa i benzatynowa



- ✓ narastająca oporność
- ✓ szybka eliminacja (krótki okres półtrwania)
- ✓ obciążenie jonami sodu lub potasu (duże dawki penicyliny G)

Spektrum przeciwbakteryjne penicylin

Penicylina G i V +++ bakterie Gram (+) *Streptococcus pyogenes, pneumoniae*
++ bakterie Gram (+) *Enterococcus sp.* i beztlenowych ziarenkowców
+/- bakterie Gram (-) *Bacterioides sp.*

Amoksylicyna/ampicylicyna +++ bakterie Gram (+) *Streptococcus pyogenes, pneumoniae*
bakterie Gram (-) *Haemophilus influenzae*
++ bakterie Gram (+) beztlenowe ziarenkowce
bakterii Gram (-) *Enterobacteriaceae*
+/- bakterii Gram (-) *Bacterioides sp.*

Amoksylicyna z inhibiorem +++ bakterie Gram (+) *Streptococcus pyogenes, pneumoniae*,
beztlenowych ziarenkowców
bakterie Gram (-) *Haemophilus influenzae*,
Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter

Pipreacylicyna +++ bakterie Gram (+) *Streptococcus pyogenes, pneumoniae*
bakterie Gram (-) *Haemophilus influenzae*
++ bakterie Gram (+) *Staphylococcus aureus, MSSA, Enterococcus sp.*
bakterie Gram (-) *Enterobacteriaceae*
+/- bakterie Gram (-) *Bacterioides sp.*

Piperacylicyna z tazobaktemem +++ bakterie Gram (+) *Streptococcus pyogenes, pneumoniae* i
beztlenowe ziarenkowce
bakterie Gram (-) wszystkie typy

++ bakterie Gram (+) *Enterococcus sp., Staphylococcus aureus, MSSA*

Działania niepożądane penicylin

- uczulenie (wstrząs anafilaktyczny 1:25000, 10% śmiertelności)
- nadwrażliwość na substancje dodatkowe (lidokaina, prokaina)
- wysypki skórne (ampicylina, amoksycylina)
- pancytopenia, depresja szpiku (metrylina)
- śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie naczyń
- neurotoksyczność (drgawki)
- dysbakteriozy (po penicylinach o szerokim spektrum: biegunka, zakażenia grzybicze układu pokarmowego i moczowo-płciowego)
- zespół Hoigne'a (zatorowo-toksyczna reakcja po podaniu dożylnym formy depot. Lęk, utrata świadomości, halucynacje, podwójne widzenie, szumy w uszach, tachykardia, zaburzenia czucia. Objawy do 30 minut)
- zespół Nicolau (iniekcja dożylna, *necrotis cutis medicamentosa*)
- upośledzenie funkcji płytek, hipokaliemia (karboksypenicyliny)

Amoksycylina i ampicylina przeciwwskazane w mononukleozie, ostrej i przewlekłej białaczce limfatycznej

Cefalosporyny

I generacja

- ✿ +++ bakterie Gram (+) *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus sp. MSSA*,
++ bakterie Gram (+) *Streptococcus pneumoniae*, Gram (-) *Enterobacteriaceae*
+ bakterie Gram (+) beztlenowe ziarenkowce
- ✿ cefaleksyna, cefalotyna, cefradyna, cefazolina, cefadroksyl

II generacja

- ✿ +++ bakterie Gram (+) *Streptococcus pyogenes i pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*,
MSSA, Gram (-) *Moraxella catarrhalis*
++ bakterie Gram (-) *Enterobacteriaceae*
+ bakterie Gram (+) beztlenowe ziarenkowce
- ✿ cefaklor, cefuroksym, cefoksytyna, cefamandol, cefotetan, cefprozil,

III generacja

- ✿ +++ bakterie Gram (-) *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*,
Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter sp.* Bakterie Gram (+) *Streptococcus pyogenes i pneumoniae*
++ bakterie Gram (+) *Staphylococcus aureus*, *MSSA*
+ bakterie Gram (+) beztlenowe ziarenkowce
+/- bakterie Gram (-) *Bacteroides*
- ✿ cefiksym, cefetamet, cefpodoksym, cefotaksim, ceftizoksym, cefoperazon, ceftriaksion, cefmenoksym, ceftazydym, moksalaktam

IV generacja

- ✿ cefepim, cefpirom, cefklidyna
- ✿ Spektrum jak III generacja i dodatkowo wobec szczepów opornych na III generację

Cefalosporyny

- ➔ *Listeria monocytogenes* i *Enterococcus spp* – naturalna odporność na cefalosporyny
- ➔ optymalny podział na leki dożylny i doustny
- ➔ penetrują do płynu osierdzia
- ➔ MRSA i MRSE są również odporne na doustne cefalosporyny

Działania niepożądane - rzadsze

- alergia (rzadko pokrzywka i anafilaksja)
- rzadko alergię krzyżowe w stosunku do penicylin
WYJĄTEK CHOROZY PO PRZEBYTYM WSTRZĄSIE ANAFILAKTYCZNYM !!!
- efekt disulfiramowy (moksalaktam, cefamandol, cefoperazon – nudności, wymioty po alkoholu etylowym)
- krwawienie (cefamandolu, cefoperazonie i cefotetanie – interakcja z doustnymi antykoagulantami, heparyną i inhibitorami agregacji płytek)
- zakrzepowe zapalenie żył po podaniu dożylnym
- rzekomobłoniaste zapalenie jelit
- leukopenia, eozynofilia, trombocytopenia, neutropenia, dodatni odczyn Coombsa

Karbapenemy

- ✓ imipenem (cislatina), meropenem, ertapenem, doripenem
- ✓ słabe wchłanianie, dobre wiązanie z białkami, wydalanie przez nerki
- ✓ najszerszy zakres działania pośród β -laktamów – bakterie Gram (+) i (-), beztlenowce
- ✓ dobra tolerancja
- ✓ w infekcjach ONU tylko meropenem
- ✓ objawy niepożądane: wysypka, nudności, wymioty, biegunka, neutropenia, trombocytopenia, drgawki
- ✓ nie kojarzyć z gancyklowirem (drgawki)

Monobaktamy

- ✓ aztreonam (brak rejestracji w Polsce)
- ✓ wąski zakres działania wobec bakterii Gram (-), zakażenia dróg moczowych
- ✓ oporność Gram (+) i beztlenowców, *Acinetobacter*,
- ✓ wysoka oporność na β -laktamazę
- ✓ objawy niepożądane: rzadko, flebity, wysypki skórne, nieprawidłowe testy wątrobowe
- ✓ Nie stwierdza się alergii krzyżowych z innymi β -laktamami

Aminoglikozydy

- ➔ β -laktamy i wankomycyna ułatwiają ich penetrację (synergizm w terapii skojarzonej, **nie w jednej strzykawce !!!!**) – zapalenie wsierdza
- ➔ nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego (**neomycyna podawana dojelitowo, tobramycyna do inhalacji**), nie penetrują do OUN i ropni
- ➔ szybkie działanie, eliminacja przez nerki, długi okres półtrwania
- ➔ terapia monitorowana

➔ Spektrum działania:

+++ bakterie Gram (-) *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*

++ bakterie Gram (-) *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, bakterie Gram (+) *Staphylococcus aureus* i MSSA

+ bakterie Gram (+) *Enterococcus sp.*

+/- bakterie Gram (-) *Streptococcus pneumoniae*, MRSA

- ➔ niska aktywność w stosunku do beztlenowców
- ➔ częsta i szybka oporność
- ➔ infekcje skóry i błon śluzowych – gentamycyna, tobramycyna, kanamycyna, neomycyna
- ➔ gentamycyna w kuleczkach (PMMA) w ortopedii

Aminoglikozydy

- ➔ **I generacja:** kanamycyna, streptomycyna, neomycyna, paromycyna
- ➔ **II generacja:** **gentamycyna**, netylmycyna, **amikacyna**, sysomycyna, **tobramacyna**
- ➔ **III generacja:** daktynomycyna, sepamycyna

- **nefrotoksyczność** (nie łączyć z furosemidem i kwasem etakrynowym, amfoterycyną, wankomycyną, cefalotyną, cis-platyną, NLPZ-ami, radiologicznymi środkami kontrastującymi, metoksyfluranem, enfluranem)
- **ototoksyczność** (nieodwracalna, zaburzenie równowagi szum w uszach, nie łączyć z furosemidem, cis-platyną)
 - wysokie dawki, wysokie stężenie w surowicy, częste dawkowanie, długi czas terapii >3 dni, starszy wiek, choroba nerek
- nasilenie działania środków zwiotczających mięśnie gładkie
- osłabienie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (miastenia)
- zespół złego wchłaniania
- zaburzenia flory saprofitycznej i nadkażenia
- nemycyna i kanamycyna tylko miejscowo, w małych ilościach (toksyczność!!!)

Makrolidy

- **Stara generacja:** erytromycyna, oleandomycyna
- **Nowa generacja:** roksytromycyna, klarytromycyna, spiramycyna, azytromycyna, spiramycyna
- stosowane w zastępstwie penicylin (gdy uczulenie)
- wydalane z żółcią, nie penetrują do OUN
- erytromycyna w połączeniu z kolistyną w kroplach i maściach do oczu

Spektrum działania:

- +++ bakterie Gram (-) *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) oraz *Chlamydia sp.*, *Myoplasma sp.*
- ++ bakterie Gram (-) *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, bakterie Gram (+) *Staphylococcus aureus*, *MSSA* oraz *Legionella sp.*
- +/- *Streptococcus pneumoniae*, MRSA

25-30% oporność paciorkowców grupy A

Działania niepożądane: zaburzenia pracy przewodu pokarmowego (erytromycyna w leczeniu zaparć - stymuluje receptory dla motyliny), nieprawidłowe enzymy wątrobowe, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia zmysłu smaku i powonienia, stany zapalne języka i jamy ustnej

Erytromycyna – mało wskazań, zapalenie płuc atypowe , preparaty do stosowania miejscowego

Klarytromycyna – częsta oporność krzyżowa z erytromycyną, kumuluje się w płucach, oporność *H. pylori*.

Azytromycyna – azalid, słabsza wrażliwość paciorkowców, silniejsza gonokoków, *Moraxella catarrhallis*, *Haemophilus influenzae*. częsta krzyżowa oporność na erytromycynę

INTERAKCJE

- ✓ są inhibitorami enzymów zależnych od cytochromu P450 (np. CYP3A5)
- ✓ erytromycyna i klarytromycyna nasilają działanie karbamazepiny, fenytoiny, kwasu walproinowego, cymetydyny, kortykosteroidów, digoksyny, teofiliny, cyklosporyny. Terfenadyna i astemizol- wydłużenie odcinka QT.

Ketolidy

TELITROMYCYNA

- silna aktywność wobec pneumokoków (też opornych na erytromycynę)
- działa na gronkowce (również odporne na erytromycynę)
- **przeciwwskazania:** ciężka miastenia, wiek poniżej 12 roku życia, wrodzone lub nabyte wydłużenie odcinka QT
- stosowana w przypadku oporności na makrolidy
- inhibitor enzymów cyt p450 (interakcje ze statynami – simwastatyną, benzodiazepinami, terfenadyną, ergotaminą, digoksyną)

Tetracykliny

- ▶ **Krótkodziałające:** chlorotetracyklina, oksytetracyklina (historia) 8-9,5 h
 - ▶ **Średnio długodziałające:** metacyklina, desmetylochlorotetracyklina 10-13 h
 - ▶ **Długodziałające:** doksycyklina, minocyklina 12-19h
-
- ✓ pokarm utrudnia wchłanianie, dobra przenikalność do płynów ustrojowych, tkanek i wydzielin
 - ✓ obecnie duża oporność na tetracykliny
 - ✓ **szeroki zakres działania doksycykliny:** +++ bakterie Gram (-) *Moraxella catarrhalis* i *Enterobacteriaceae* oraz *Chlamydia sp.*
++ na bakterie Gram (+) w tym MSSA i MRSA, na bakterie Gram (-) *Haemophilus influenzae*, *Bacterioides sp* i *Mycoplasma sp.*
 - ✓ nie stosować w miasteni rzeukomoporażennej i niewydolności wątroby

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE (<1%)

- zaburzenia flory bakteryjnej (rzekomobłoniaste zapalenie jelit)
- nie stosować u dzieci <12 rż. i kobiet ciężarnych
- czasowe zaburzenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego,
- zaburzenia krzepnięcia krwi
- stany zapalne błon śluzowych jamy ustnej i gardła
- fotosensytyzacja
- uszkodzenie nerek (nie doksycyklina)
- wiązanie jonów wapnia (uszkodzenie szkliva, próchnica, spowolnienie wzrostu kośćca)

Linkozamidy

KLINDAMYCYNA (zapalenie szpiku)

LINKOMYCYNA (wycofana na terenie Niemiec)

PIRLIMYCYNA (weterynaria)

- ✓ dobrze wchłanialna, metabolizowana i eliminowana w wątrobie
- ✓ aktywne wobec bakterii Gram (+) ziarniniaków (z wyjątkiem enterokoków, bezwzględnych beztlenowców (Gram + i -), pierwotniaków
- ✓ w przypadku bezwzględnych beztlenowców łączymy z substancją o działaniu przeciwbakteryjnym (flora mieszana)
- ✓ antagonizm z erytromycyną, chloramfenikolem
- ✓ nie podajemy z ampicyliną, fenytoiną, barbituranami, aminofiliną, glukuronianem wapnia, siarczanem magnezu

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

- dyspepsja ($\geq 10\%$!!!)
- rzekomobłoniaste zapalenie jelita cienkiego i grubego leczone wankomycyną i metronidazolem
- unikamy u chorych na ciężką miastenię i chorobę Parkinsona

Antybiotyki glikopeptydowe

- ✓ nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego
- ✓ dobra przenikalność do tkanek (płuca, serce, wątroba, nerki, ropnie) oraz do płynów ustrojowych (płyn opłucnowy i osierdziowy, żółć, płyn puchlinowy z jamy otrzewnej i płyn maziowy)

WANKOMYCINA

działa tylko na bakterie Gram dodatnie, w tym beztlenowce
biegunki wywołane przez *Clostridium difficile*
ototoksyczna i nefrotoksyczna, nie można podać drogą domięśniową
zespół czerwonego karku „Red-Man-Syndrome” po histaminie
deksametazon osłabia jej przenikanie do OUN

TEIKOPLANINA

spektrum jak wankomycyna, można podać domięśniowo,
działa 10 razy silniej od wankomycyny, mniej toksyczna

NOWE GLIKOPEPTYDY:

DALBAWANCYNA (okres półtrwania 170-210 godzin)

TELAWANCYNA (podawana raz dziennie, tylko w USA)

ORYTAWANCYNA

Chinolony

- efekt poantybiotykowy (dla fluorochinolonów) do 6 godzin
- pokarm opóźnia wchłanianie
- wystarczające stężenie w większości tkanek (płuca, prostata, nerki, pęcherz moczowy, żółć, mocz, stolec)
- forma niezmienniona wydalana przez nerki, też ze stolcem
- indukują oporność na metycylinę i imipenem
- działanie różne przeciwko bakteriom beztlenowym
- krople do oczu, uszu, miejscowo
- **nie stosujemy u dzieci < 6rż (u dzieci i młodzieży pomiędzy 6 a 17 rokiem życia tylko w leczeniu wziewnej postaci węglika)**

SPEKTRUM DZIAŁANIA:

- +++ bakterie Gram (-) z wyjątkiem *Bacteroides sp*, Gram (+) MSSA, Legionella sp.
- ++ bakterie Gram (+) *Streptococcus pyogenes i pneumoniae*, a także *Chlamydia sp.*
Mycoplasma sp.
- + bakterie Gram (+) beztlenowe ziarenkowce
- +/- bakterie Gram (-) Enterococcus sp.

Chinolony

- I. **Generacja:** kwas nalidyksowy, kwas pempidynowy, cinoksacyna
- II. **Generacja:** norfloksacyna, pefloksacyna, enoksacyna, cyprofloksacyna, ofloksacyna, lewofloksacyna, flerofloksacyna, grepafloksacyna, sparfloksacyna, klinafloksacyna, moksyfloksacyna

DZIAŁANIA UBOCZNE:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe
- wydłużenie odcinka QT
- uszkodzenie ścięgien i chrząstki
- uszkodzenie wątroby i szpiku (przeciwwskazanie, gdy ALT lub ASP > 5x)
- fotosensytyzacja
- wysypki skórne
- zaburzenia w OUN: bóle i zawroty głowy, zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, wydłużony czas reakcji

Chinolony

INTERAKCJE

- kationy przyjmowane z lekiem zmniejszają wchłanianie (środki neutralizujące, kwas solny, sukralfat)
- nasilenie działania β -laktamów (z cefalospoeynami w zakażeniach *Pseudomonas*)
- nasilenie działania teofiliny (NOR, CIP),
 - warfaryny (NOR, CIP, LEV)
 - kofeiny (NOR, CIP)
 - cyklosporyny (NOR, CIP, LEV)
- drgawki po połączeniu fluorochinolonów z NLPZ-ami
- wydłużenie odstępu QT u chorych leczonych lekami antyarytmicznymi
- zwiększenie wchłaniania digoksyny (MOX)

Nitrofurantoina

Furagina

Nifuroksazyd

Nitrofuraj

Nifurtymoks

Nitrofurany

- hamują enzymy metabolizujące węglowodany
- nitrofurantoina i furagin wchłaniają się całkowicie po podaniu doustnym
- zagęszczane w nerkach (kumulują się w niewydolności nerek)
- szeroki zakres działania wobec G+, G-, beztlenowce (nieaktywne wobec *P. aeruginosa* i *Acinetobacter*)

ZASTOSOWANIE:

- brak aktywności wobec *Pseudomonas Aeruginosa* i *Actinobacter*
- ogólnie w zakażeniach dróg moczowych (nitrofurantoina, furagina)
- ogólnie w zakażeniach przewodu pokarmowego (nifuroksazyd, nifurzyd, furazolidon)
- miejscowo w zakażeniach skóry (nitrofuraj)

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:

- ✓ nudności, wymioty
- ✓ uczulenie, neutropatie
- ✓ odczyn płucny, leukopenia

Nitrofurany

Ostrożnie stosować !!!

- u młodych kobiet
- u noworodków i wcześniaków
- w przewlekłych zakażeniach dróg oddechowych
- w przewlekłym zapaleniu wątroby
- w cholestazie wątrobowej

NIE stosować w ciąży

NIE łączyć z chinolonami (ANTAGONIZM)

Nitroimidazole

- występują w postaci proleku
- w Polsce dostępny jest **metronidazol i tynidazol**
- wchłanianie szybkie i całkowite
- dobre przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych

WSKAZANIA

- ✗ bezwzględne beztlenowce (wyjątki: pałeczki kwasu mlekowego, bakterie propionowe, *Actinomyces sp*, *Mobiluncus sp*)
- ✗ rzęśistkowica, lamblioza, amebioza, biegunki z *Clostridium difficile*
- ✗ terapia skojarzona w profilaktyce okołooperacyjnej

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

- ✗ nudności, wymioty, metaliczny smak w ustach
- ✗ zapalenie jamy ustnej
- ✗ bóle głowy, parestezje
- ✗ odwracalna leukopenia
- ✗ efekt disulfiramowy
- ✗ ciemne zabarwienie moczu

SULFONAMIDY

➤ większość szczepów jest oporna, oporność ma charakter krzyżowy

DLATEGO stosuje się połączenia z antymetabolitami kwasu foliowego trimetoprym, tetroksoprym, pyrimetaminą

➤ łatwo wchłaniają się po podaniu doustnym oraz miejscowym

➤ metabolizm głównie w wątrobie, wydalone przez nerki

➤ stosowane miejscowo i ogólnie

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

a) alergia –gorączka, wysypki skórne, pokrzywka

b) fotosensytyzacja

c) nudności, wymioty, biegunka

d) uszkodzenie nerek – krystaluria

e) zaburzenia hematologiczne (anemia, granulocytopenia, trombocytopenia)

f) „kernicterus” u noworodków, jeśli matka stosowała sulfonamidy tuż przed porodem

g) depresja, zapalenie nerwów, ataksja

Można zapobiec zaburzeniom hematologicznym podając kwas foliowy niezbędny do syntezy puryn !!!!

Kotrimoksazol (sulfametoksazol i trimetopri)

- ✓ szerokie spektrum działania wobec bakterii Gram (+) i Gram (-) **OPORNOŚĆ !!!**
- ✓ nie działa na pneumokoki oporne na penicyliny, *Enterococcus sp*, *Neisseria sp*, *Moraxella xatarrhalis*, *Brucella sp*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, bezwzględne beztlenowce, krętki, mykoplazmy, *Nocardia sp*, *Actinomyces sp*, mykobakterie
- ✓ działania niepożądane częściej u chorych na AIDS (wysokie dawki!)
- ✓ niska cena, dobra tolerancja – ideał domowy !!!
- ✓ wzrost aktywności digoksyny, metotreksatu, fenytoiny, prokainamidu, rifampicyny, warfaryny, spironolaktonu w „zatrzymywaniu” potasu, diuretyków tiazydowych w „utracie sodu”

Nie kojarzyć z urotropiną bo dochodzi do kondensacji z tym lekiem !!!

SULFADIAZYNA Z PYRIMETAMINĄ (toksoplazmoza!)

MIEJSCOWE	OGÓLNE
<ul style="list-style-type: none"> ✓ przed zabiegiem chirurgicznym na przewodzie pokarmowym, doustne, nierozpuszczalne sulfonamidy ftalylosulfatiazol, sukcyneosulfatiazol ✓ zapalenie spojówek sulfacetamid ✓ katar sulfatiazol ✓ zakażenia skóry sulfanilamid zakażenia poparzonej skóry mafenid ✓ ucerative colitis, enteritis sulfasalazyna 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ zakażenia układu moczowego ✓ chlamydiowe zakażenia narządów płciowych, układu oddechowego i oka ✓ nokardioza (lek z wyboru) ✓ toksoplazmoza(w połączeniu z pyrimetaminą)

Interakcje leków o „niskim wskaźniku terapeutycznym”

LEK	LEKI ZWIĘKSZAJĄCE TOKSYCZNOŚĆ	LEKI NIE WYWOŁUJĄCE ZMIAN
Warfaryna	azolowe leki przeciwgrzybicze, cefoperazon, cefoteten, chloramfenikol, klarytromycyna, doksycyklina, erytromycyna, fluorochinolony, metronidazol, ryfampicyna (obniża PT), sulfonamidy	aminoglikozydy (domięśniowo), cefalosporyny niektóre, penicyliny, trimetoprym
Teofilina	klarytromycyna, ciprofloksacyna, erytromycyna, ryfampicyna (obniża stężenie teofiliny)	aminoglikozydy, azytromycyna, cefalosporyny, metronidazol, penicyliny, sulfonamidy, tetracykliny, trimetoprym
Fenytoina	azolowe leki przeciwgrzybicze, chloramfenikol, ciprofloksacyna, izoniazyd, makrolidy, trimetoprim-sulfometoksazol, ryfampicyna (obniża stężenie fenytoiny)	aminoglikozydy, cefalosporyna, penicyliny, inne fluorochinolony
Digoksyna	azytromycyna, klarytromycyna, tetracyklina, trimetoprym	aminoglikozydy, cefalosporyny, ketokonazol, metronidazol, fluorochinolony, penicyliny, sulfonamidy

Wykaz drobnoustrojów alarmowych objętych systemem rejestracji:

- 1) gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) niewrażliwy na metycylinę (**MRSA**) lub glikopeptydy (**VRSA**);
- 2) paciorkowiec ropotwórczy (*Streptococcus pyogenes*);
- 3) enterokoki (*Enterococcus spp.*) niewrażliwe na glikopeptydy (**VRE**);
- 4) pałeczki Gram-ujemne (*Enterobacteriaceae*) wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (**ESBL**) lub karbapenemazy (**MBL**);
- 5) pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*);
- 6) pałeczki niefermentujące z gatunku *Acinetobacter spp.*;
- 7) laseczka beztlenowa z gatunku *Clostridium difficile*;
- 8) pałeczki jelitowe z gatunków *Salmonella spp.* i *Shigella spp.*;
- 9) maczugowiec błonicy (*Corynebacterium diphtheriae*);
- 10) pałeczka krztuśca (*Bordetella pertussis*);
- 11) dwoinka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (*Neisseria meningitidis*);
- 12) prątki chorobotwórcze (*Mycobacterium spp.*)
- 13) wirusy: ospy wietrznej (VZV), odry, grypy, rotawirusy, RSV, zapalenia wątroby typu B (HBV), zapalenia wątroby typu C (HCV), nabytego niedoboru odporności u ludzi (HIV);
- 14) inne biologiczne czynniki chorobotwórcze wytypowane przez kierownika zakładu lub przez ośrodki referencyjne w kraju lub zagranicą w zależności od bieżącej sytuacji epidemiologicznej.

um

UNIwersytet
MEDYCYNY
W ŁODZI

LEKI PRZECIWGRZYBICZE

Leki przeciwgrzybicze

Polieny

- amfoterycyna B i formy modyfikowane: liposomalna, koloidalna, lipidowa)
- nystatyna

Kandyny

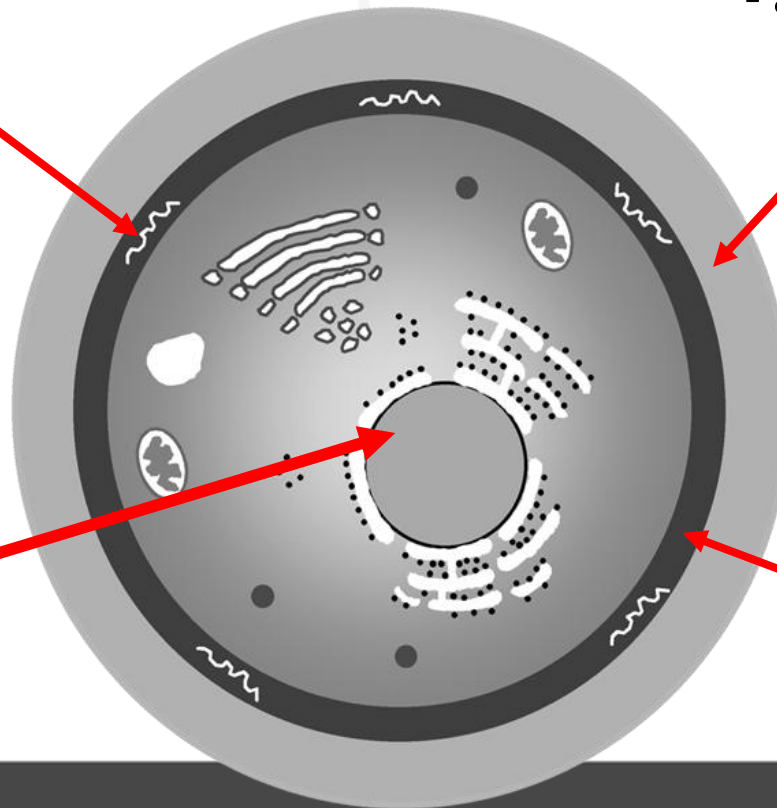
- kaspofungina
- mikafungina
- anidulafungina

Antymetabolyty

- analogi nukleozydowe (5-fluorocytozyna)

Azole

- ketokonazol
- flukonazol
- itrakonazol
- worykonazol
- posakonazol
- rawukonazol



Podział leków przeciwgrzybiczych

1) Leki układowe (doustne i pozajelitowe) do zastosowania w zakażeniach ogólnoustrojowych

- ✓ Amfoterycyna B
- ✓ Flucytozyna
- ✓ Azole
- ✓ Echinokandyny

2) Leki doustne stosowane przy zakażeniach śluzówkowo-skórnych

- ✓ Gryzeofulwina
- ✓ Terbinafina

3) Leki miejscowe stosowane przy zakażeniach śluzówkowo-skórnych

- ✓ Nystatyna
- ✓ Azole do stosowania miejscowego
- ✓ Alliloaminy do stosowania miejscowego



Amfoterycyna B

- ❖ działanie fungostatyczne lub grzybobójcze
- ❖ wrażliwa na utlenianie i działanie światła słonecznego
- ❖ słabo wchłaniania z przewodu pokarmowego
- ❖ okres biologicznego półtrwania 15 godzin
- ❖ stosowana układowo i miejscowo
- ❖ synergizm z 5-fluorocytozyną (zapalenie opon mózgowych i wsierdza)
- ❖ działa na prawie wszystkie fakultatywno patogenne grzyby z rodzaju *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma*
- ❖ terapia monitorowana (funkcja nerek, morfologii, moczu, elektrolitów, RR)
- ❖ „złoty środek” w leczeniu grzybic inwazyjnych

Amfoterycyna B

<i>Candida</i>						<i>Aspergillus</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Coccidioides</i>	<i>Blastomyces</i>	<i>Histoplasma</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Tricosporon</i>	<i>Scedosporidium</i>	<i>Zygomycetes</i>
<i>albicans</i>	<i>glabrata</i>	<i>krusei</i>	<i>tropicalis</i>	<i>parapsilosis</i>	<i>lusitanae</i>									
+++	++	+++	+++	+++	--	++	+++	+++	++	+++	+	+	+	+

Azole



- ➔ **Imidazole:** ketokonazol, mikonazol, klotrimazol
- Triazole:** itrakonazol, flukonazol, worikonazol, pozakonaol
- ➔ mniejszy stopień selektywności imidazoli – częstsze występowanie interakcji i działań niepożądanych
- ➔ dobre wchłanianie (zależne od pH i pokarmu)
- ➔ dobre wnikanie do tkanek (itrakonazol i ketokonazol nie wnikają do OUN!)
- ➔ terapeutyczne stężenia leków nawet po 6 miesiącach od zakończenia terapii
- ➔ są aktywne wobec *Candida*, *C. neoformans*, grzybic endemicznych (blastomykoza, kokcydioidomikoza, histoplazmoza), dermatofitów, szczepów opornych na amfoterycynę (*P. boydii*)
- ➔ mało toksyczne (głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzrost transaminaz wątrobowych)
- ➔ wpływają na aktywność cytochromu P450

Spektrum działania triazoli



	Flukonazol	Itrakonazol	Worykonazol	Posakonazol
<i>C. albicans</i>	+++	++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	+	+	++	++
<i>C. krusei</i>	--	+	+++	++
<i>C. tropicalis</i>	+++	++	+++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	++	+++	+++
<i>C. lusitanae</i>	++	++	+++	+++
<i>Aspergillus</i>	--	++	+++	+++
<i>Cryptococcus</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Coccidioides</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Blastomyces</i>	++	+++	++	+++
<i>Histoplasma</i>	+	+++	++	+++
<i>Fusarium</i>	--	--	++	++
<i>Scedosporium</i>	--	+/-	+	+/-
<i>Zygomycetes</i>	-	-	-	++

Azole




Ketokonazol

-  większa skłonność do hamowania cytochromy P450
-  fungostatyczny lub fungobójczy, preparaty doustne, może powodować ginekomastię

Itrakonazol





-  pokarm i niskie pH przyspiesza wchłanianie, interakcja z ryfamycyną, preparaty doustne i dożyłne
-  stosowany w dermatofitozach i grzybicach paznokci

Flukonazol






-  dobrze przenika do OUN, wysoka biodostępność po podaniu doustnym, najmniejszy wpływ na enzymy mikrosomlane wątroby, najszerszy indeks terapeutyczny spośród azol, preparaty doustne i dożyłne
-  lek z wyboru w leczeniu i wtórnej prewencji kryptokokowego zapalenia opon mózgowych, brak aktywności wobec *Aspergillus* i innych grzybów nitkowatych, oporność mikrobiologiczna i kliniczna niekoniecznie się pokrywają
-  bezwzględnie przeciwwskazany dla dzieci do 1 roku życia, a poniżej 16 roku tylko wyjątkowych przypadkach

Azole

Worikonazol

-  preparaty doustne i dożylne
-  istotny klinicznie inhibitor CYP3A4 (zmniejszenie dawki m.in. Cyklosporyny, takrolimusu, inhibitorów reduktazy HMG-CoA)
-  zaburzenia widzenia (rozmycie obrazu, zaburzenia kolorów lub jasności) – ustępują w ciągu 30 minut
-  lek pierwszego wyboru w inwazyjnej aspergillozie

Pozakonazol

-  preparaty doustne, tłusty pokarm przyspiesza wchłanianie
-  ulega szybkiej dystrybucji do tkanek
-  wykazuje skuteczność wobec gatunków *Candida* i *Aspergillus*
-  jedyny aktywny azol wobec czynników wywołujących mukormikozę
-  terapia ratunkowa w inwazyjnych aspergillozach i profilaktyka podczas stosowania chemioterapii, białaczki i allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego

Echinokandyny

- Kaspofungina, mikafungina, anidulafungina
- skuteczna aktywność wobec *Candida*, *Aspergillus*. Nie są aktywne wobec *C. neoformans* oraz czynnikiem wywołującym zygomikozę i mukormikozę
- związki wielkocząsteczkowe (mała biodostępność po podaniu doustnym; droga dożylna – jedyny sposób podawania)
- osiągają duże stężenie w wątrobie, śledzionie, jelitach i płucach
- przenikanie przez barierę krew – mózg jest nieznaczne
- długi okres półtrwania pozwala na dawkowanie raz dziennie
- działania niepożądane: b. dobra tolerancja, rzadko ze strony przewodu pokarmowego i zaczerwienienie twarzy, uwolnienie histaminy podczas infuzji anidulafunginy

Spektrum działania kandyń

<i>Candida</i>							<i>Aspergillus</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Coccidioides</i>	<i>Blastomyces</i>	<i>Histoplasma</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Scedosporidium</i>	<i>Zygomycetes</i>
<i>albicans</i>	<i>glabrata</i>	<i>krusei</i>	<i>tropicalis</i>	<i>parapsilosis</i>	<i>lusitanae</i>	<i>guilliermondii</i>								
++++	++++	++++	++++	+	++++	+	++++	--	++	++	--	-	-	-

Kaspofungina

zakres działania *in vitro*

Potencjalne działanie *in vitro* obejmuje wiele grzybów strzępkowych i drożdżaków, w tym *Aspergillus* spp.

- *Aspergillus fumigatus*
- *Aspergillus flavus*
- *Aspergillus niger*
- *Aspergillus nidulans*
- *Aspergillus terreus*
- *Aspergillus candidus*

Kaspofungina

zakres działania *in vitro*

Candida albicans

Candida dubliniensis

Candida glabrata

Candida guilliermondii

Candida kefyr

Candida krusei

Candida lipolytica

Candida lusitanae

Candida parapsilosis

Candida rugosa

Candida tropicalis

Kaspofungina jest aktywna w stosunku do szczepów *Candida* z pierwotną lub wtórną opornością na flukonazol, amfoterycynę B lub flucytozynę z uwagi inny mechanizm działania

Doustne leki przeciwgrzybicze ogólnoustrojowe stosowane w infekcjach śluzówkowo-skórnych

Gryzeofulwina

- fungostatyczna, uzyskana z gatunków pędzliaka
- ogólnoustrojowe leczenie dermatofitoz
- lepiej się wchłania przy bogatotłuszczowym posiłku
- wiąże się z keratyną chroniąc skórę przed infekcją
- długotrwałe leczenie (2-6 tygodni, wielomiesięczna terapia)
- zespół alergiczny, zapalenie wątroby
- interakcje z warfaryna i fenobarbitalem

Terbinafina

- syntetyczna alliloamina
- grzybobójcza, keratofilna
- leczenie dermatofitoz, szczególnie grzybic paznokci
- upośledza biosyntezę ergosterolu poprzez hamowanie epoksydazy skwalenowej
- dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz bóle głowy

Leki przeciwgrzybicze stosowane miejscowo w infekcjach śluzówkowo-skórnych

Nystatyna

- zbyt toksyczna do stosowania pozajelitowego
- w postaci kremów, maści, czopków
- wchłaniana w nieznacznym stopniu ze skóry, błon śluzowych i przewodu pokarmowego
- nieprzyjemny smak
- Skuteczna wobec większości *Candida sp.*

Azole

- klotrimazol i mikonazol - dostępne bez recepty
- ketokonazol – jako lek i dodatek do szamponów

Alliloaminy

- terbinafia i naftifina
- terbinafia hamuje epoksylicację skwalenu u grzybów
- dostępne w USA na receptę

Gatunki/rodzaje grzybów naturalnie odporne na leki przeciwgrzybicze

Amfoterycyna B	Flukonazol	Flucytozyna	Kaspofungina
<ul style="list-style-type: none"> - Trichosporon beigelli - C. lusitaniae - C. krusei - Aspergillus terreus - Scedosporium apiospermum - Scopulariopsis dermatiaceous 	<ul style="list-style-type: none"> - C. dubliniensis - C. krusei - C. glabrata - C. inconspicua - C. norvegensis - Aspergillus sp. 	<ul style="list-style-type: none"> - C. albicans - Non-albicans Candida - Cryptococcus neoformans - Aspergillus sp. - Grzyby dymorficzne 	<ul style="list-style-type: none"> - T. beigelli - Cryptococcus sp. - Mucor sp. - Rhizopus sp. - Fusarium sp.

um

UNIWE
MEDYCY
W ŁODZ

PROBIOTYKI

Za / przeciw

- ✓ Dramatycznie wzrasta liczba stosowanych probiotyków
- ✓ Rutynowe wskazanie - prewencja biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków
 - ✓ Biegunka występuje u **25-30%** pacjentów leczonych antybiotykami
- ✓ Najczęściej podczas stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym
- ✓ Antybiotyki związane z ***C. difficile***
 - ✓ ***C. difficile*** wiąże się z wzrostem śmiertelności w grupie pacjentów hospitalizowanych

OBJECTIVE: To evaluate the evidence for probiotic use in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD).

DATA SOURCES: Twelve electronic databases were searched (Cochrane Library of Systematic Reviews, CENTRAL, PubMed, EMBASE, CINAHL, AMED, MANTIS, TOXLINE, ToxFILE, NTIS, and AGRICOLA)

STUDY SELECTION: Two independent reviewers identified parallel randomized controlled trials (RCTs) of probiotics (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, and/or *Bacillus*) for the prevention or treatment of AAD.

RESULTS: A total of 82 RCTs met inclusion criteria. The majority used *Lactobacillus*-based interventions alone or in combination with other genera; strains were poorly documented. The pooled relative risk in a DerSimonian-Laird random-effects meta-analysis of 63 RCTs, which included 11 811 participants, indicated a statistically significant association of probiotic administration with reduction in AAD (relative risk, 0.58; 95% CI, 0.50 to 0.68; $P < .001$; I^2 , 54%; [risk difference, -0.07; 95% CI, -0.10 to -0.05], [number needed to treat, 13; 95% CI, 10.3 to 19.1]) in trials reporting on the number of patients with AAD. This result was relatively insensitive to numerous subgroup analyses. However, there exists significant heterogeneity in pooled results and the evidence is insufficient to determine whether this association varies systematically by population, antibiotic characteristic, or probiotic preparation.

CONCLUSIONS: The pooled evidence suggests that probiotics are associated with a reduction in AAD. More research is needed to determine which probiotics are associated with the greatest efficacy and for which patients receiving which specific antibiotics.

PURPOSE: To assess the efficacy and safety of probiotics for the prevention of is Clostridium difficile–associated diarrhea (CDAD) in adults and children receiving antibiotics.

DATA SOURCES: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Allied and Complementary Medicine Database, Web of Science, and 12 gray-literature sources.

STUDY SELECTION: Randomized, controlled trials including adult or pediatric patients receiving antibiotics that compared any strain or dose of a specified probiotic with placebo or with no treatment control and reported the incidence of CDAD.

DATA EXTRACTION: Two reviewers independently screened potentially eligible articles; extracted data on populations, interventions, and outcomes; and assessed risk of bias. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation guidelines were used to independently rate overall confidence in effect estimates for each outcome.

DATA SYNTHESIS: Twenty trials including 3818 participants met the eligibility criteria. Probiotics reduced the incidence of CDAD by 66% (pooled relative risk, 0.34 [95% CI, 0.24 to 0.49]; $I(2) = 0\%$). In a population with a 5% incidence of antibiotic-associated CDAD (median control group risk), probiotic prophylaxis would prevent 33 episodes (CI, 25 to 38 episodes) per 1000 persons. Of probiotic-treated patients, 9.3% experienced adverse events, compared with 12.6% of control patients (relative risk, 0.82 [CI, 0.65 to 1.05]; $I(2) = 17\%$).

LIMITATIONS: In 13 trials, data on CDAD were missing for 5% to 45% of patients. The results were robust to worst-plausible assumptions regarding event rates in studies with missing outcome data.

CONCLUSION: Moderate-quality evidence suggests that probiotic prophylaxis results in a large reduction in CDAD without an increase in clinically important adverse events.

AUTHORS' CONCLUSIONS: Despite heterogeneity in probiotic strain, dose, and duration, as well as in study quality, the overall evidence suggests a protective effect of probiotics in preventing AAD (antibiotic-associated diarrhea). Using 11 criteria to evaluate the credibility of the subgroup analysis on probiotic dose, the results indicate that the subgroup effect based on dose (≥ 5 billion CFU/day) was credible. Based on high-dose probiotics, the number needed to treat (NNT) to prevent one case of diarrhea is seven (NNT 7; 95% CI 6 to 10). However, a GRADE analysis indicated that the overall quality of the evidence for the primary endpoint (incidence of diarrhea) was low due to issues with risk of bias (due to high loss to follow-up) and imprecision (sparse data, 225 events). The benefit for high dose probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* or *Saccharomyces boulardii*) needs to be confirmed by a large well-designed randomized trial. More refined trials are also needed that test strain specific probiotics and evaluate the efficacy (e.g. incidence and duration of diarrhea) and safety of probiotics with limited losses to follow-up. It is premature to draw conclusions about the efficacy and safety of other probiotic agents for pediatric AAD. Future trials would benefit from a standard and valid outcomes to measure AAD.

Badanie PLACIDE

- ✓ 5 szpitali, 68 oddziałów medyczno/chirurgicznych
 - ✓ 17420 pacjentów ≥ 65 r. z leczonych przynajmniej jednym, antybiotykiem podawanym doustnie lub parenteralnie
 - ✓ Wykluczono chorych z oddziałów intensywnej opieki medycznej oraz z wywiadem choroby jelit oraz infekcji *C. difficile*
- ✓ 1493 pacjentów zostało komputerowo zrandomizowanych do grupy otrzymującej preparat zawierający *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* a 1488 otrzymała placebo. Ostatecznie do analizy pierwszorzędowych punktów końcowych przystąpiło odpowiednio 1470 i 1471 pacjentów

Badanie PLACIDE

- ✓ Oceniany pierwszorzędowy punkt końcowy to wystąpienie biegunki związanej ze stosowaniem (AAD) antybiotyków w ciągu 8 tygodni oraz biegunki wywołanej przez *C. difficile* (CDD) w ciągu 12 tygodni od rekrutacji
- ✓ Analiza została zmodyfikowana poprzez wskaźnik ITT (intention to treat) wiarygodność wyników jest podważalna, ponieważ nie ma pewności co do wyjściowego podobieństwa porównywanych grup szczególnie pod względem nieznanych czynników rokowniczych
- ✓ Brak dowodów na skuteczność *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w prewencji AAD i CDD).
- ✓ Wzrost incydentów wzdęć ($\uparrow 3x$) i gazów podczas stosowania preparatu

Saccharomyces boulardi nie jest zalecany (AJG)

- Nowe badania nie wykazują korzyści, ryzyko działań niepożądanych
- Probiotyki powodują dysbiozę oraz zakłócenie prawidłowej flory jelitowej
- Zmodyfikowana mikroflora wpływa na metabolizm
- Należy unikać rutynowego stosowania probiotyków podczas antybiotykoterapii

David A. Johnson, MD

Professor of Medicine, Chief of Gastroenterology, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia

80% redukcja zakażenia *C. difficile* u pacjentów, którzy otrzymywali metronidazol

- Zabronione na OIT-ach i u pacjentów z protezami
- Ryzyko fungemii i bakteriemii
- Nawet dobre bakterie powodują działania niepożądane
- Nie są zalecane dla wszystkich pacjentów

um

UNIwersytet
MEDYCYNY
W ŁODZI

Dziękuję za uwagę