

PRACA POGLĄDOWA

POLIMYKSYNA E – „NOWY” STARY ANTYBIOTYK**THE POLYMYXIN E – „NEW” OLD ANTIBIOTIC**

✉ ŁUKASZ HOŃDO

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II



Łukasz Hońdo
Krakowski Szpital Specjalistyczny
im. Jana Pawła II
ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków
Tel.: 12 614 20 00
lukaszhondo@vp.pl

Wpłynęło: 12.03.2018
Zaakceptowano: 06.06.2018
Opublikowano on-line: 13.07.2018

Cytowanie: Hońdo Ł. Polimyksyna E
– „nowy” stary antybiotyk. Zakażenia XXI
wieku 2018;1(3):129–134.
doi: 10.31350/zakazenia/2018/3/ZZ2018023

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji
nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek
formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Stosowanie antybiotyków powoduje w dalszym ciągu lawinowo narastającą oporność. Mimo zwiększającej się świadomości oraz jasnych alarmujących komunikatów ze strony specjalistów o rozwagę nadal w leczeniu stosuje się coraz więcej leków przeciwniebezpiecznych. W tej sytuacji, aby były skuteczne, zaistniała konieczność stosowania coraz większych dawek oraz połączenia antybiotyków, które do niedawna nie były objęte EBM (Evidence Based Medicine). Polimyksyny to grupa antybiotyków peptydowych o spektrum skierowanym na pałeczki Gram-ujemne. Mimo że to stare antybiotyki, a zastosowanie praktyczne ma tylko jeden z nich, wciąż w praktyce farmakologicznej pojawiają się problemy terapeutyczne.

SŁOWA KLUCZOWE: antybiotykoterapia, kolistymetat sodowy, kolistyna E, polimyksyna, polimyksyny

ABSTRACT:

The use of antibiotics continues to cause a rapidly growing resistance. Despite the increasing social awareness and clear alarming messages from specialists to approach this matter with caution, the number of anti-infective used is increasing. We are forced to use higher doses and combinations of antibiotics which until recently were not covered by EBM (Evidence Based Medicine). Polymyxins are a group of peptide antibiotics against Gram-negative pathogens. Although these are old antibiotics and only one of them is used in practice, there still occur therapeutic problems in pharmacological practice.

KEY WORDS: antibiotic therapy, colistimethate sodium, colistin, polymixin E

Polimyksyny to antybiotyki peptydowe pochodzenia naturalnego, otrzymane po raz pierwszy w 1947 roku w drodze fermentacji u *Bacillus polymyxa* podgatunku *colistinus* [1] – skąd wzięły swoją nazwę. Gatunek ten izolowano pierwotnie z gleby [2].

Polimyksyny w XX wieku były na początku stosowane i stopniowo wprowadzane do leczenia głównie w maściach i kroplach do leczenia zakażeń oczu i uszu. Dopiero później pojawiły się w postaci leku do podawania parenteralnego. Na początku lat 80. XX wieku informacje na temat bezpieczeństwa zahamowały stosowanie polimyksyn ze względu na ciężkie epizody niewydolności nerek, a także z powodu nie do końca rozumianej neurotoksyczności [3, 4] oraz dzięki dostępności antybiotyków o mniejszej skali potencjalnych działań niepożądanych. Polimyksyna w formułacji parenteralnej – jako siarczan kolistyny – była stosowana w końcu XX wieku prawie wyłącznie do leczenia ciężkich zapaleń płuc w przebiegu *cistis fibrosis* [5].

Polimyksyny to związki kationowo czynne o budowie peptydowej, w których występują zarówno aminokwasy D, jak i L w postaci cyklicznych heptapeptydów. Całą cząsteczkę polimyksyny B tworzy dziesięć aminokwasów, którymi są: D-leucyna, L-treonina i kwas L- α - γ -diaminomasłowy. Aminokwasy są połączone z łańcuchem kwasu tłuszczowego poprzez wiązanie α -amidowe [6]. Masa cząsteczkowa wynosi około 1750 Da. Kwas tłuszczowy tworzy kwas 6-metylo-oktanowy, występujący w kolistynie A lub kwas 6-metylo-eptanowy występujący w kolistynie B. Obecność kwasu tłuszczowego nadaje im właściwości amfifilowe [7]. W zależności od sekwencji aminokwasowej polimyksyny dzielą się na A, B, C, D i E. Z uwagi na toksyczność w obecnie stosowanej farmakologii wykorzystuje się jedynie polimyksynę E, która stanowi mieszaninę kolistyny A i B oraz polimyksynę B – mieszaninę różnych polimyksyn, głównie B1 [8].

Obecnie obydwie polimyksyny występują jedynie w postaci soli siarczanowych i są nadal stosowane w maściach oraz kroplach do oczu i uszu, z czego najczęściej stosuje się siarczan kolistyny. Postacie leku jako roztwory i tabletki służące do dekontaminacji przewodu pokarmowego, dokonywanej przed zabiegiem chirurgicznym, nie są obecnie zalecane przez żadne towarzystwo medyczne, stąd stosowanie doustne ma charakter historyczny poza kilkoma wyjątkami. Formułacje te są trudno dostępne w Unii Europejskiej. Natomiast w leczeniu stosuje się w parenteralnej postaci proleku, mieszaninę polimyksyny E1 w postaci podwójnej soli kwasu siarkowego, tj. sól sodową metanosiarczanu kolistyny lub zwany potocznie kolistymetat sodowy bądź kolistymetat pentasodowy. Jedną z zalet kolistymetatu sodowego oprócz mniejszej nefrotoksyczności jest łatwiejsza zdolność aerolizacji w roztworach wodnych, co znalazło zastosowanie w terapii zapalenia płuc w postaci nebulizacji.

Wszystkie polimyksyny jako związki powierzchniowo czynne obdarzone ładunkiem dodatnim są bardzo dobrze rozpuszczalne w roztworach wodnych, natomiast źle się

rozpuszczają w rozpuszczalnikach organicznych. Sól sodowa metanosiarczanu kolistyny w roztworze wodnym nie jest trwała, ulega hydrolizie do pochodnych metanosiarczanowych oraz w większości do samego siarczanu kolistyny, ponadto jest wrażliwa na światło, które przyspiesza jego hydrolizę [9]. Jednak jak pokazują nowsze badania, hydroliza metanosiarczanu kolistyny sodu może zachodzić łatwiej w zależności od wyboru rozpuszczalnika bezpośredniego, stosowanego do rekonstrukcji oraz warunków przechowywania. Sam proces hydrolizy zależy od odpowiedniej formułacji oraz konkretnego produktu leczniczego. Hydroliza jest szybsza wtedy, gdy rozrusznikiem jest 5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu w porównaniu do roztworu farmakopealnej wody do iniekcji. Problem ten jest o tyle ważny, że w wyniku hydrolizy uwalnia się więcej kolistyny i jej zasady, co zwiększa nefrotoksyczność antybiotyku w czasie terapii [10]. Zjawisko wymaga dalszego badania i obserwacji, jednak szczególnie może dotyczyć ono produktów leczniczych, w których oprócz metanosiarczanu sodu kolistyny występują inne substancje. Tak jest w przypadku polskiego produktu leczniczego, który zawiera dodatkowo powidon. Ten ostatni to substancja chemiczna, która umożliwia w fiolece aerolizację leku poprzez zmniejszenie lepkości rekonstruowanego roztworu metanosiarczanu kolistyny sodu. Jak sam producent zaznacza i przyznaje, w fiolece jest 5% nadmiar kolistymetatu sodowego z powodu zmniejszania się tego proleku w czasie odpowiedniego przechowywania i stopniowej konwersji do siarczanu kolistyny [11].

Siarczan sodu metkolistyny jest aktywny w stosunku do tlenowych pałeczek Gram-ujemnych niefermentujących z rodzaju *Pseudomonas* sp. z wyjątkiem *P. mallei* oraz *Burkholderia cepacia* i większości gatunków z rodzaju *Acinetobacter* sp. Charakteryzuje się zmienną aktywnością w stosunku do *Stenotrophomonas maltophilia* [12], *Achromobacter xylosoxidans* oraz wysoce zmienną aktywnością wśród rodzaju *Areomonas* sp. [13].

Kolistymetat sodowy jest aktywny w stosunku do tlenowych pałeczek Gram-ujemnych fermentujących z rodzaju *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Citrobacter* sp., *Yersinia* sp., *Morganella morganii* oraz pałeczek hemofilnych z gatunku *Hemophilus influenzae*. Natomiast naturalnie odporne pozostają: *Proteus* sp., *Serratia* sp., *Providencia* sp. Nie wykazuje aktywności przeciwko Gram-ujemnym ziarenkowcom z rodzaju *Neisseria* sp. ani *Moraxella* sp., ani Gram-dodatnim bakteriom tlenowym i beztlenowym [14].

Oporność naturalna Gram-ujemnych pałeczek fermentujących wynika z odmiennej budowy błony komórkowej i jest determinowana chromosomalnie. W tych przypadkach lipopolisacharyd jest zbudowany z etyloaminy oraz z arabinozy, co powoduje brak interakcji pomiędzy całą grupą polimyksyn a błoną komórkową danego czynnika etiologicznego.

Znane są również inne, najprawdopodobniej nabyte, mechanizmy oporności na kolistynę. Jeden z najbardziej niebezpiecznych wydaje się związany z kodowaną plazmidowo transferazą fosfoetanolaminy, w której obecności dochodzi do zmiany formacji wiązania lipidu A tworzącego błonę komórkową bakterii Gram-ujemnych. Mechanizm ten został odkryty w 2011 roku u izolatu *Escherichia coli* pochodzącego od świń z Chin. Na uwagę zwraca fakt, że plazmid ma zdolność transferu horyzontalnego. Plazmid kodujący MCR-1, jak również MCR-2 znaleziono równocześnie w innych krajach, na wszystkich kontynentach, również u innych gatunków bakterii odpowiadających za infekcje wywołane przez: *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* [15, 16]. Oporność typu MCR-1 determinuje krzyżową oporność na wszystkie polimyksyny. Ponadto coraz częściej izoluje się izolaty z inwazyjnych zakażeń o etiologii *Klebsiella pneumoniae* spp. *pneumoniae* nie tylko z hiperekspresją β -laktamaz zarówno o rozszerzonym spektrum substratowym (hiperES β L), jak i obecnym genem *bla*_{OXA-48}, ale nawet współwystępujące obok siebie na jednym lub kilku plazmidach *bla*_{NDM-1} i *bla*_{OXA-48} z dodatkową mutacją w genie mgr-B warunkującą równoczesną oporność na kolistynę [17].

Polimyksyny, w tym siarczan kolistyny, działają na wrażliwe szczepy poprzez interakcję z bakteryjną błoną komórkową. Kationowe polipeptydy kolistyny i polimyksyny B oddziałują z anionowymi cząsteczkami lipopolisacharydu (LPS) w zewnętrznej błonie bakterii Gram-ujemnych, co prowadzi do przemieszczenia wapnia (Ca²⁺) i magnezu (Mg²⁺), które stabilizują membranę LPS, powodując w ten sposób, że błona komórkowa pęka. Skutkuje to wzrostem przepuszczalności błony komórkowej, wyciekaniem zawartości komórek i ostatecznie śmiercią komórki [18, 19]. Kolistyna wykazuje również silną aktywność przeciw endotoksynom. Część cząsteczki LPS i kolistyna wiążą się, neutralizując cząsteczkę LPS [20]. Ponieważ LPS powoduje silny wyrzut prokalcytoniny i silnie mobilizuje niespecyficzną reakcję organizmu poprzez receptory pamięci TLR2 i TLR4 w odpowiedzi na antygen, po zastosowaniu kolistymetatu sodowego dochodzi do obniżenia wartości prokalcytoniny u pacjentów z bakteremią [21].

W ostatniej dekadzie zrewidowano dawkowanie metanosiarczanu sodu kolisyny. Liczne badania prowadzone nad kinetyką antybiotyku spowodowały, że dziś nieco inaczej rozumiane są zmiany stężeń zachodzące w osoczu i w niektórych tkankach w wyniku toczącej się infekcji. Z uwagi na coraz częstsze stosowanie soli kolistyny w leczeniu i trudności w terapii tym antybiotykiem, a także w związku z licznymi niepowodzeniami terapii spowodowanej rosnącą opornością pałeczek Gram-ujemnych fermentujących i niefermentujących, zarówno firmy farmaceutyczne produkujące metanosiarczan sodu kolistyny, jak i instytucje nadzorujące rejestrację dokonały zmian w zapisach dotyczących

właściwego dawkowania tego leku. Europejska Agencja Leków wydała dokument unifikujący dawkowanie metanosiarczanu kolistyny. Taka potrzeba była zauważana i sygnalizowana przez wielu badaczy [22].

Podkreślić należy, że po uzyskaniu zgody na dopuszczenie do obrotu w latach 50. XX wieku polimyksyny nie były przedmiotem intensywnych badań klinicznych oraz procedur rejestracyjnych stosowanych w dzisiejszych czasach, charakterystycznych dla produktów leczniczych używanych u ludzi. Informacji na temat skuteczności metanosiarczanu kolistyny sodu potwierdzonych w badaniach z podwójną ślepą próbą randomizowanych i wielośrodkowych nie było niemal w ogóle. W piśmiennictwie po 2000 roku coraz częściej pojawiały się postulaty podejmujące problem unifikacji, szczególnie dawkowania i równoważności dawek różnych producentów [23]. Znaczący postęp przyniósł 2008 rok, w którym opublikowano wiele artykułów na temat farmakologii polimyksyn [24, 25, 26] w odpowiedzi na rosnący problem lekowrażliwości bakterii Gram-ujemnych.

W obliczu coraz trudniejszej sytuacji spowodowanej rosnącą śmiertelnością z powodu zakażeń szczepami wieloopornymi i rolą kolistyny zorganizowano pierwszą międzynarodową konferencję w całości poświęconą polimyksynom. Odbyła się ona w Prato we Włoszech w dniach 2–4 maja 2013 roku [27]. Konferencję można uznać za owocne przedsięwzięcie, zwracając głównie uwagę farmakologów i klinicystów na brak wystarczających standardów farmakopealnych polimyksyn, w tym nieaktualne i różnorodne informacje o produkcie, małą dostępność kolistyny i polimyksyny B w niektórych częściach świata, niewłaściwe stosowanie polimyksyn, trudności z lekowrażliwością, niezbędność monitorowania stężeń oraz konieczność badań molekularnych nad mechanizmem działania i opornością.

Z powodu poważnego zagrożenia, jakim jest brak skutecznych i potwierdzonych wg EBM (Evidence Based Medicine) metod leczenia, Komisja Europejska zwróciła się do EMA o dokonanie przeglądu dostępnych danych i sformułowanie zaleceń dotyczących tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych leków powinny zostać zmienione, a informacje o produkcie odpowiednio zmodyfikowane.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa tych leków, wydając 24 października 2014 roku agendę unifikującą większość postaci i formułacji zawierających metanosiarczan sodu kolistyny, jej dawkowanie, sposób wyrażania dawek, a także unifikacji wskazań ogólnych do stosowania tego leku parenteralnie oraz wziewnie [28].

Wraz ze zmianą farmakopealną sposobu wyrażania stężeń usystematyzowano metodę oznaczania wrażliwości szczepów. Rekomendowane uprzednio metody krążków nasączonych roztworem wolnej zasady kolistyny oraz paszków z gradientem stężeń tego antybiotyku zastąpiono

inną metodą. W 2017 roku ESCMIT (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) na podstawie obserwacji i wielu badań wydał zalecanie oznaczenia stężenia kolistyny podczas badań lekowrażliwości izolatów od pacjentów przy użyciu testu makrorozcieńczeń. Zmiany były możliwe dzięki intensywnym obserwacjom i badaniom kolistyny *in vitro* na podłożach oraz w związku z brakiem powtarzalnych wyników w poprzednich metodach [29].

Sól sodowa polimiksyny E charakteryzuje się kinetyką pierwszego rzędu [30] o objętości dystrybucji równej dla płynów zewnątrzkomórkowych. W licznych badaniach farmakokinetycznych z udziałem myszy oraz obserwacji na pacjentach dowiedziono, że parametrem farmakokinetycznym najlepiej odzwierciedlającym aktywność i siłę leku w stosunku do ściśle zdefiniowanego szczepu o znanej wartości MIC jest parametr – współczynnik $fAUC/MIC$ [31, 32, 33]. Frakcja wolna leku w osoczu w oczywisty sposób odgrywa najważniejszą rolę. Dożylnie stosowanie kolistymetatu jest trudne w praktyce, ponieważ stężenia w osoczu bezwzględne i konieczne do działania przeciwbakteryjnego są tożsame z tymi, które powodują działanie nefrotoksyczne. Ponadto – jak opisano – istnieje duża zmienność farmakokinetyczna między pacjentami na poziomie eliminacji nerkowej. Wiele prac badawczych z zakresu farmakokinetyki pojawiających się po 2000 roku, skupionych na polimiksynie E, koncentruje się na optymalizacji algorytmów dawkowania w celu osiągnięcia klinicznie pożądanego średniego stężenia w stanie stacjonarnym osoczowej kolistyny, ale równocześnie powodując jak najmniej nefropatii.

Współcześnie dzięki licznym badaniom wiadomo, że parametrem mierzalnym, który pomaga w oszacowaniu dawki szczególnie u ciężko chorych pacjentów, jest średnie stężenie w stanie stacjonarnym ($C_{ss, avg}$), które oscyluje wokół 2 mg/L dla wolnej zasady kolistyny, a mieści się w przedziale 2–4 mg/L [34]. Również wielu badaczy podkreśla ważną rolę czynności nerek jako wyznacznika stężenia w osoczu aktywnego leku przeciwbakteryjnego – kolistyny; dlatego klirens kreatyniny pozostaje ważną i krytyczną współzmienną w przyjętych modelach populacyjnych [35].

Dzięki kolejnym badaniom populacyjnej farmakokinetyki kolistymetatu sodu wprowadzono korektę dawkowania, które rozciąga się w zakresie 2,5–5 mg wolnej zasady kolistyny na kilogram masy ciała na dzień podzielone w 2, a nawet 4 dawkach u dorosłych, biorąc pod uwagę, że 1 mg wolnej zasady kolistyny definiuje się jako 30 000 jednostek międzynarodowych (j.m.) siarczanu metkolistyny sodu, co z kolei odpowiada 2,4 mg soli siarczanu kolistymetatu sodu. Takie dawkowanie wyrażone w j.m. rozciąga się u dorosłych w zakresie: 9 mln j.m. jako dawka nasycająca i 9 mln j.m. podzielone w 2 lub 3 dawkach na dobę jako dawka podtrzymująca. Natomiast w przypadku dzieci zaleca się 75 000–150 000 j.m. na kg masy ciała na dzień podzielone w 2 lub 3 dawkach. Takie dawkowanie jest zalecane w przypadku większości

terapii parenteralnych wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne zarówno w przypadku zakażenia łożyska krwi, szpitalnego zapalenia płuc, jak i urosepsy [36].

W przypadku terapii zakażenia ośrodkowego układu nerwowego z powodu bardzo trudnej penetracji polimiksyny E do mózgu przez barierę krew–mózg sugeruje się podanie 4,2 mg w przeliczeniu na wolną zasadę kolistyny, co stanowi 10 mg kolistymetatu sodu na dzień dokanałowo [37].

W terapii zapalenia szpitalnego płuc, respiratorowego zapalenia płuc lub mukowiscydozy sugeruje się podawanie wziewnie w inhalacji w dawce 150 mg w przeliczeniu na wolną zasadę kolistyny co 8 h przez 60 minut przez co najmniej 14 dni [38]. Terapia parenteralna w połączeniu z terapią inhalacyjną może być rozwiązaniem u pacjentów z rozpoznaniem ciężkim zapaleniem płuc [39].

Ponieważ coraz większy odsetek szczepów wywołujących inwazyjne zakażenia u pacjentów krytycznie chorych jest wielolekoopornych, opracowano uproszczenia, które w praktyce klinicznej mogą pomóc w wyborze i dostosowaniu indywidualnej dawki dla pacjenta. Z uwagi na fakt, że kolistymetat sodowy ma kinetykę liniową, u pacjentów krytycznie chorych – zagrożonych, z dużym ryzykiem zgonu – postuluje się na samym początku terapii wysycenie – podanie dawki wysycającej [40]. Oblicza się ją, wyliczając ilość zasady kolistyny – aktywnego leku, wyrażonej w miligramach z następującego wzoru:

Dawka wysycająca zasady kolistyny = $C_{ss, avg}$ docelowe średnie stężenie kolistyny w stanie stacjonarnym [mg/L] $\times 2 \times BM$ [kg]

Natomiast w przypadku dawki podtrzymującej dawkę aktywnego leku – zasady kolistyny, wylicza się z następującego wzoru:

Dawka podtrzymująca zasady kolistyny = $C_{ss, avg}$ docelowe średnie stężenie kolistyny w stanie stacjonarnym [mg/L] $\times ([1,5 \times \text{klirens kreatyniny}] + 30)$.

Ostra niewydolność nerek często towarzyszy pacjentom leczonym kolistymetatem sodowym. Dużym wyzwaniem dla klinicysty jest stosownie polimiksyny E u pacjenta z zakażeniem i niewydolnością nerek. Obecnie sugeruje się, że pacjent podawany hemofiltracji ciągłej cytrynianowej lub heparynowej powinien otrzymywać 2,5 mg na kilogram masy ciała zasady kolistymetatu sodowego na 24–48 godzin, przy czym częstość jest uzależniona od wartości MIC czynnika etiologicznego. W przypadku pomiaru stężenia dopuszczone jest stosowanie 192 mg w przeliczeniu na zasadę kolistyny na każdy docelowy mg/L stężenia osoczowego średniego stacjonarnego, podzielony w 2 lub 3 dawkach na dobę [41].

W przypadku hemodializy klasycznej przerywanej sugeruje się podawanie w infuzji 1,5 mg w przeliczeniu na aktywny lek – wolną zasadę kolistyny na kilogram masy ciała na 24–48 godzin lub 30 mg wolnej zasady kolistyny na każdy mg/L stężenia średniego docelowego stacjonarnego kolistyny, podawanej co 12 godzin w dni bez hemodializy,

natomiast w dni z hemodializą odbywające się dokładnie na końcu interwału kolejnych dawek zaleca się 50% całkowitej dziennej dawki, a gdy hemodializa nie koreluje czasowo z interwałem następnych dawek, wtedy 30% całkowitej dawki dziennej zaraz po zakończeniu hemodializy [42].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) oraz EMA zatwierdziły zaktualizowane zalecenia dotyczące dawkowania dożyłnej kolistyny u pacjentów z różnym stopniem czynności nerek. Pomimo różnych preparatów, jak też różnych serotypów będących czynnikami etiologicznymi różnych postaci zakażeń w wielu analizach można było zauważyć istotne różnice między zaleceniami dotyczącymi dawek zatwierdzonych przez FDA i EMA. Zalecana dawka górnego limitu dla dorosłych o wadze powyżej 60 kg wynosi 720 mg na dzień kolistymetatu sodowego, tj. 9 milionów jednostek na 24 godziny, co stanowi około 300 mg na dobę w przeliczeniu na zasadę kolistyny dla produktu europejskiego i około 800 mg na 24 godziny kolistymetatu sodowego, czyli 10 milionów jednostek na dobę, co stanowi 300 mg na 24 godziny zasady kolistyny dla produktu amerykańskiego [43]. Ta różnica stwarzała problemy w wielu krajach, w których nie była produkowana żadna z postaci polimiksyn, np. w Malesji. W takich sytuacjach apteki szpitalne musiały importować lek z Europy lub Stanów Zjednoczonych. Dawka zalecana dla produktu europejskiego okazywała się niska i powodowała niepowodzenie leczenia, natomiast gdy zalecano produkt z USA mogło dochodzić do przedawkowania leku. Dlatego mimo wytycznych i zaleceń w dalszym ciągu potrzebna jest globalna unifikacja na poziomie farmakopealnym bezpiecznego wyrażania dawek kolistymetatu sodu. Natomiast w przypadku stosowania dawek 300 mg w przeliczeniu na zasadę kolistyny i wyższych w terapiach ratunkowych należy dążyć do oznaczenia stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu hospitalizowanego pacjenta.

Polimiksyny odznaczają się synergizmem z innymi antybiotykami. Najlepiej udowodnione współdziałanie występuje w grupie leków z podgrupy penemów: meropenemu, imipenemu oraz już niedostępnego w Polsce doripenemu [44, 45] w stosunku do większości pałeczek Gram-ujemnych. Natomiast ryfampicyna posiada prawdopodobnie efekt hipersynergistyczny, ale tylko w stosunku do *Pseudomonas aeruginosa* [46]. Badania dotyczące farmakologii polimiksyn ujawniły ważne informacje. Występowanie heterooporności wśród pałeczek Gram-ujemnych praktycznie wrażliwych szczepów zidentyfikowano u ponad 90% niektórych gatunków [47]. Dodatkowo niepokój budzą: reinfekcje lub infekcje z przełamania udokumentowane w badaniach *in vitro*, nawet gdy stężenia polimiksyny E przekraczają wartości należne [48]. W takich sytuacjach terapie skojarzone polimiksyn znacząco eliminują rozwój, progresję oporności i zwiększoną aktywność przeciwdrobnoustrojową. Ponadto monoterapia polimiksyną E może być mniej skuteczna przy wysokim inokulum, który można w pewnym

stopniu przewyciężyć za pomocą schematów skojarzonych. Z ostatnich jednak badań przeprowadzonych metodą podwójnej ślepej próby wynika, że stosowanie równocześnie dwóch antybiotyków w przypadku ciężkich zakażeń wywołanych przez *Acinetobacter baumannii* complex XDR/PDR nie ma wyższości nad leczeniem w monoterapii kolistymetatem sodu [49]. Obecnie brak jest pewnych danych literaturowych na skuteczność skojarzonego leczenia przeciwko *Acinetobacter* sp. Skuteczność i efektywność pokazywana w badaniach niekoniecznie koreluje z klinicznymi wynikami, a prezentowane dane pochodzą z modeli zwierzęcych infekcji, natomiast opisy przypadków pojedynczych są obecnie niewystarczające [50].

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Komura S, Kurahashi K. Partial purification and properties of L-2,4-diaminobutyric acid activating enzyme from a polymyxin E producing organism. *J Biochem* 1979;86(4):1013–1021.
2. Hoepfich PD. The polymyxins. *Med Clin North Am* 1970;54(5):1257–1265.
3. Brown JM, Dorman DC, Roy LP. Acute renal failure due to overdose of colistin. *Med J Aust* 1970;2(20):923–924.
4. Ryan KJ, Schainuck LI, Hickman RO, Striker GE. Colistimethate toxicity. Report of a fatal case in a previously healthy child. *JAMA* 1969;207(11):2099–2101.
5. Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52(11):987–993.
6. Katz E, Demain AL. The peptide antibiotics of *Bacillus*: chemistry, biogenesis, and possible functions. *Bacteriol Rev* 1977;41(2):449–474.
7. Orwa JA, Govaerts C, Busson R, Roets E, Van Schepdael A, Hoggartens J. Isolation and structural characterization of colistin components. *J Antibiot (Tokyo)* 2001;54(7):595–599.
8. Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE. Polymyxin and related peptide antibiotics. *Annu Rev Biochem* 1977;46:723–763 [doi: 10.1146/annurev.bi.46.070177.003451].
9. McMillan FH, Pattison IC. Sodium colistimethate. I. Dissociations of aminomethanesulfonates in aqueous solution. *J Pharm Sci* 1969;58(6):730–737.
10. Wallace SJ, Li J, Rayner CR, Coulthard K, Nation RL. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients [published online ahead of print July 7, 2008]. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(9):3047–3051 [doi: 10.1128/AAC.00103-08].
11. Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego Colistin TZF, data zatwierdzenia 10.03.2014.
12. Sánchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol* 2015;6:658 [doi: 10.3389/fmicb.2015.00658].
13. Fosse T, Giraud-Morin C, Madinier I. Induced colistin resistance as an identifying marker for *Aeromonas* phenospecies groups. *Lett Appl Microbiol* 2003;36(1):25–29.
14. Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the *in vitro* activity of colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother* 1997 Feb;39(2):255–260.
15. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J i wsp. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(2):161–168 [doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7].

16. Hernández M, Iglesias MR, Rodríguez-Lázaro D, Gallardo A, Quijada N, Miguela-Villoldo P, Campos MJ, Píriz S, López-Orozco G, de Frutos C i wsp. Co-occurrence of colistin-resistance genes *mcr-1* and *mcr-3* among multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from cattle, Spain, September 2015. *Euro Surveill* 2017;22(31):pii=30586 [doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.31.30586].
17. Pragasam AK, Shankar C, Veeraraghavan B, Biswas I, Nabarro LE, Inbanathan FY, George B, Verghese S, Molecular mechanisms of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* causing bacteraemia from India – a first report. *Front Microbiol* 2017;7:2135 [doi: 10.3389/fmicb.2016.02135].
18. Davis SD, Iannetta A, Wedgwood RJ. Activity of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*: inhibition by calcium. *J Infect Dis* 1971;6:610–612.
19. Schindler M, Osborn MJ. Interaction of divalent cations and polymyxin B with lipopolysaccharide. *Biochemistry* 1979;18(20):4425–4430.
20. Warren HS, Kania SA, Siber GR. Binding and neutralization of bacterial lipopolysaccharide by colistin nonapeptide. *Antimicrob Agents and Chemother* 1985;28(1):107–112.
21. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N i wsp. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *J Health Technol Assess* 2015;19(96):v-xxv, 1–236 [doi: 10.3310/hta19960].
22. Nation RL, Garonzik SM, Li J i wsp. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis* 2016;62:552–558.
23. Li J, Nation RL, Turnidge JD. Defining the dosage units for colistin methanesulfonate: urgent need for international harmonization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;12(12):4231–4232 [Doi: 10.1128/AAC.00756-06].
24. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of „old” polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74(3):213–223 [doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.07.010].
25. Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin-back to basic PK/PD. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11(5):464–469 [doi: 10.1016/j.coph.2011.07.004].
26. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(6):535–543 [doi: 10.1097/QCO.0b013e328332e672].
27. 1st International Conference on Polymyxins. Prato, Italy, 2–4 May, 2013. <http://monash.edu/pharm/about/events/polymyxins> (accessed March 12, 2018).
28. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002194.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c1 (accessed March 12, 2018).
29. Bakthavatchalam YD, Pragasam AK, Biswas I, Veeraraghavan BJ. Polymyxin susceptibility testing, interpretative breakpoints and resistance mechanisms: An update. *J Glob Antimicrob Resist* 2018;12:124–136 [doi: 10.1016/j.jgar.2017.09.011].
30. Cheah SE, Wang J, Nguyen VT, Turnidge JD, Li J, Nation RL. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(12):3291–3297 [doi: 10.1093/jac/dkv267].
31. Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, Li J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother* 2010 Sep;65(9):1984–1990.
32. Khan DD, Friberg LE, Nielsen EI. A pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model based on *in vitro* time-kill data predicts the *in vivo* PK/PD index of colistin. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(7):1881–1884 [doi: 10.1093/jac/dkw057].
33. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J i wsp. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis* 2013;57(4):524–531 [doi: 10.1093/cid/cit334].
34. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, Li J, Silveira FP. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017;64(5):565–571 [doi: 10.1093/cid/ciw839].
35. Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(1):30–39 [doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03667.x].
36. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V i wsp. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):565–571 [doi: 10.1093/cid/ciw839].
37. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL i wsp. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267–1284 [doi: 10.1086/425368].
38. Lu Q, Luo R, Bodin L i wsp. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012;117(6):1335–1347 [doi: 10.1097/ALN.0b013e31827515de].
39. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015;43(3):527–533 [doi: 10.1097/CCM.0000000000000771].
40. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V i wsp. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3284–3294 [doi: 10.1128/AAC.01733-10].
41. Li J, Rayner CR, Nation RL i wsp. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(11):4814–4815 [doi: 10.1128/AAC.49.11.4814-4815.2005].
42. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009;29(5):562–577 [doi: 10.1592/phco.29.5.562].
43. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, Mouton JW, Paterson DL, Tam VH, Theuretzbacher U, Tsuji BT, Turnidge JD. Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. *Clin Infect Dis* 2014;58(1):139–141 [doi: 10.1093/cid/cit680].
44. Liu X, Zhao M, Chen Y, Bian X, Li Y, Shi J, Zhang J. Synergistic killing by meropenem and colistin combination of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Chinese patients in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(5):559–563 [doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.07.018].
45. Lenhard JR, Thamlikitkul V, Silveira FP, Garonzik SM, Tao X, Forrest A i wsp. Polymyxin-resistant, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* is eradicated by a triple combination of agents that lack individual activity. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(5):1415–1420 [doi: 10.1093/jac/dkx002].
46. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. *In vitro* activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):224–228 [doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.10.012].
47. Deris ZZ, Yu HH, Davis K, Soon RL, Jacob J, Ku CK i wsp. The combination of colistin and doripenem is synergistic against *Klebsiella pneumoniae* at multiple inocula and suppresses colistin resistance in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(10):5103–5112 [doi: 10.1128/AAC.01064-12].
48. Bergen PJ, Bulman ZP, Saju S, Bulitta JB, Landersdorfer C, Forrest A i wsp. Polymyxin combinations: pharmacokinetics and pharmacodynamics for rationale use. *Pharmacotherapy* 2015;35(1):34–42 [doi: 10.1002/phar.1537].
49. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Ben-nattar YD i wsp. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18(4):391–400 [doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9].
50. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008;8:751–762 [doi: 10.1016/S1473-3099(08)70279-2].