

Bakterie beztlenowe w zakażeniach górnych dróg oddechowych, głowy i szyi

Anaerobic bacteria in upper respiratory tract and other head and neck infections

Itzhak Brook

Streszczenie: Bakterie beztlenowe są częstymi patogenami w przewlekłych zakażeniach górnych dróg oddechowych, głowy i szyi. Beztlenowce są dominującym składnikiem flory fizjologicznej jamy ustnej i gardła człowieka, dlatego też są częstymi czynnikami etiologicznymi bakteryjnych zakażeń górnych dróg oddechowych pochodzenia endogennego. Beztlenowce są bakteriami bardzo wymagającymi, trudnymi do izolacji z ogniska zakażenia, dlatego też często uzyskuje się fałszywie ujemne wyniki hodowli. Drobnoustroje beztlenowe biorą udział w przewlekłym zapaleniu ucha środkowego i zatok, odgrywają również istotną rolę w zapaleniu migdałków oraz powikłaniach wymienionych zakażeń. Beztlenowce dominują w głębokich zakażeniach jamy ustnej i szyi oraz ropniach. Poza bezpośrednim działaniem patogennym w wymienionych zakażeniach, beztlenowce wywierają również efekt pośredni, związany z wytwarzaniem β -laktamaz. W ten sposób mogą chronić bakterie β -laktamazo-ujemne przed działaniem penicylin. Zastosowanie terapii nieaktywnej wobec tych drobnoustrojów może prowadzić do niepowodzenia klinicznego. Izolacja beztlenowców wymaga zastosowania odpowiednich technik pobierania, transportu i posiewu materiału. Leczenie zakażeń beztlenowcowych utrudnia powolny wzrost tych drobnoustrojów, polietiologiczny charakter zakażeń oraz wzrastająca oporność na antybiotyki. W wielu przypadkach antybiotykoterapia jest jedyną wymaganą formą terapii, w innych stanowi istotne uzupełnienie leczenia chirurgicznego. Ponieważ beztlenowce na ogół izoluje się razem z bakteriami tlenowymi, zastosowane leczenie powinno być aktywne wobec obu rodzajów drobnoustrojów.

Summary: Anaerobic bacteria are common in chronic upper respiratory tract and head and neck infections. Anaerobes are the most predominant components of the normal human oropharyngeal bacterial flora, and are therefore a common cause of bacterial infections of the upper respiratory tract that are of endogenous origin. Because of their fastidious nature, anaerobes are difficult to isolate from infectious sites and are often overlooked. Anaerobic bacteria can be recovered in chronic otitis media and sinusitis, and play a role in tonsillitis. They are also important in complications of these infections. Anaerobes predominate in deep oral and neck infections and abscesses. In addition to their direct pathogenicity in these infections, they possess an indirect role through their ability to produce the enzyme β -lactamase. In this fashion, they are capable of "shielding" non- β -lactamase-producing bacteria from penicillins. The lack of directing adequate therapy against these organisms may lead to clinical failures. Their isolation requires appropriate methods of collection, transportation, and cultivation of specimens. Treatment of anaerobic infections is complicated by the slow growth of these organisms, by their polymicrobial nature, and by the growing resistance of anaerobic bacteria to antimicrobials. Antimicrobial therapy is often the only form of therapy required, whereas in other cases, it is an important adjunct to a surgical approach. Because anaerobic bacteria generally are recovered mixed with aerobic organisms, the choice of appropriate antimicrobial agents should provide for adequate coverage of both types of pathogens.

Wprowadzenie

Bakterie beztlenowe są częstymi patogenami w przewlekłych zakażeniach górnych dróg oddechowych, głowy i szyi i mogą wywoływać ciężkie, a nawet zagrażające życiu powikłania. Beztlenowce są dominującym składnikiem flory fizjologicznej błony śluzowej jamy ustnej i gardła, co tłumaczy ich udział w wymienionych zakażeniach [1, 2]. Drobnoustroje te są częstym czynnikiem etiologicznym zakażeń endogennych. Beztlenowce są bakteriami bardzo wymagającymi, trudnymi do izolacji,

dlatego też często uzyskuje się fałszywie ujemne wyniki hodowli. Rzeczywista częstość ich występowania jest bardzo trudna do oceny na podstawie literatury medycznej, ponieważ nie zawsze stosuje się odpowiednie metody ich izolacji i identyfikacji. Izolacja beztlenowców wymaga zastosowania odpowiednich technik pobierania, transportu i posiewu materiału [3–5]. Leczenie zakażeń beztlenowcowych utrudnia powolny wzrost tych drobnoustrojów, polietiologiczny charakter zakażeń oraz wzrastająca oporność na antybiotyki.

*Itzhak Brook, MD, MSc – Georgetown University School of Medicine in Washington, DC;
adres do korespondencji: POB 70412, Chevy Chase, MD 20812-0412, e-mail: ib6@georgetown.edu*

Bakterie beztlenowe w zakażeniach górnych dróg oddechowych, głowy i szyi
Anaerobic bacteria in upper respiratory tract and other head and neck infections

Tabela I. Bakterie beztlenowe najczęściej wywołujące zakażenia górnych dróg oddechowych, głowy i szyi

Drobnoustrój	Lokalizacja zakażenia
Gram-dodatnie ziarenkowce <i>Peptostreptococcus</i> sp. Paciorkowce mikroaerofilne*	Układ oddechowy, głębokie zakażenia szyi, zakażenia tkanek miękkich Zapalenie zatok, ropnie mózgu
Gram-dodatnie pałeczki Nie wytwarzające zarodników <i>Actinomyces</i> sp.	Ropnie wewnątrzczaszkowe, przewlekłe zapalenie wyrostka sutkowatego, zakażenia głowy i szyi
<i>Propionibacterium acnes</i> <i>Bifidobacterium</i> sp.	Zakażenia związane z obecnością ciała obcego Przewlekłe zapalenie ucha środkowego, zapalenie węzłów chłonnych szyi
Wytwarzające zarodniki <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium ramosum</i>	Zakażenia tkanek miękkich Zapalenie okrężnicy, biegunki poantybiotykowe Zakażenia tkanek miękkich
Gram-ujemne pałeczki Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> Wytwarzające barwnik gatunki <i>Prevotella</i> i <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella oralis</i> <i>Prevotella oris-buccae</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>	Przewlekłe zapalenie ucha i zatok (rzadko) Zakażenia jamy ustnej i twarzy, głębokie zakażenia szyi, zapalenie ozębnej Zakażenia jamy ustnej i twarzy Zakażenia jamy ustnej i twarzy Zakażenia jamy ustnej i twarzy, głębokie zakażenia szyi, zakażenia układu oddechowego, ropnie mózgu, bakteriemia
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Bakteriemia

* Względnie beztlenowce

W przedstawianym artykule omówiono rolę bakterii beztlenowych w zakażeniach górnych dróg oddechowych, głowy i szyi oraz sposoby ich leczenia.

Beztlenowce izolowane z zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zakażeń głowy i szyi

Wśród klinicznie istotnych beztlenowców (tab. I) znajduje się 6 rodzajów pałeczek Gram-ujemnych (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Bilophila* i *Sutterella*) oraz Gram-dodatnie ziarenkowce (przede wszystkim *Peptostreptococcus* sp.), Gram-dodatnie laseczki (*Clostridium* sp.), Gram-dodatnie pałeczki nie wytwarzające zarodników (*Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*) i Gram-ujemne ziarenkowce (głównie *Veillonella*) [5, 6]. Wszystkie ww. drobnoustroje, z wyjątkiem *Clostridium* sp., izoluje się z zakażeń górnych dróg oddechowych, głowy i szyi. W praktyce klinicznej często obserwuje się zakażenia mieszane, wywoływane przez liczne bakterie tlenowe i beztlenowe [3, 4].

Wyniki badań genetycznych umożliwiły lepszą charakterystykę bakterii beztlenowych, co spowodowało ostatnio zmianę ich taksonomii [5, 7]. Możliwość różnicowania podobnych szczepów pozwala precyzyjniej scharakteryzować rodzaj zakażenia i spodziewaną wrażliwość drobnoustrojów.

Wytwarzające barwnik gatunki *Prevotella* (*Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*) i *Porphyromonas asaccharolytica* oraz nie wytwarzające barwnika szczepy *Prevotella* (*Prevotella oralis*, *Prevotella oris*)

i *Fusobacterium nucleatum* są składnikami flory fizjologicznej jamy ustnej i najczęstszymi Gram-ujemnymi beztlenowcami izolowanymi z zakażeń górnych dróg oddechowych i ich powikłań oraz innych zakażeń w obrębie głowy i szyi. W ostatniej dekadzie zanotowano wzrastającą oporność beztlenowych pałeczek Gram-ujemnych na penicyliny [8]. Dotyczy to m.in. wytwarzających barwnik *Prevotella* sp. i *Porphyromonas* sp., *Fusobacterium* sp. i *P. oralis*. Główny mechanizm oporności polega na wytwarzaniu enzymu β -laktamazy. Beztlenowe paciorkowce (*Peptostreptococcus* sp.) dominują we wszystkich rodzajach zakażeń górnych dróg oddechowych i ich powikłaniach [9]. Najczęściej izoluje się je razem z innymi drobnoustrojami tlenowymi i beztlenowymi, ale w wielu przypadkach (również tych z towarzyszącą bakteremią) są jedynymi izolowanymi patogenami. Paciorkowce mikroaerofilne odgrywają bardzo istotną rolę w przewlekłym zapaleniu zatok i ropniach mózgu.

Patogenność i zjadliwość

Beztlenowce jako składnik flory fizjologicznej

Powierzchnia błon śluzowych i nabłonków ciała ludzkiego jest skolonizowana przez drobnoustroje tlenowe i beztlenowe [1, 2]. W poszczególnych okolicach dominują określone gatunki bakterii i ich obecność w danym miejscu jest przewidywalna. Względna i bezwzględna liczebność drobnoustrojów może zmieniać się pod wpływem czynników takich, jak wiek, dieta, zmiany anatomiczne, choroba, hospitalizacja lub antybiotykote-

rapia. Tym niemniej ogólny skład flory bakteryjnej pozostaje taki sam przez całe życie, mimo działania różnych czynników modyfikujących. Beztlenowce przeważają nad bakteriami tlenowymi na wszystkich powierzchniach błon śluzowych, w tym w nosogardzieli, a w poszczególnych okolicach dominują określone drobnoustroje.

Mikroflora górnych dróg oddechowych, w tym nosogardzieli i jamy ustnej, jest złożona i obejmuje wiele rodzajów bezwzględnych beztlenowców. Stosunek bakterii beztlenowych do tlenowych w ślinie wynosi około 10 : 1. Całkowita liczba beztlenowców w ślinie i jamie ustnej wynosi od 10^7 /ml do 10^8 /ml.

Znajomość składu flory jamy ustnej pozwala przewidzieć, jakie drobnoustroje mogą wywoływać zakażenia sąsiednich okolic i ułatwia wybór terapii empirycznej przed identyfikacją czynnika etiologicznego zakażenia. Beztlenowce wchodzące w skład flory jamy ustnej mogą wywoływać zakażenia sąsiednich okolic, takie jak zapalenie węzłów chłonnych szyi, ropnie podskórne, zakażenia ran oparzeniowych okolicy jamy ustnej, zakażenia ran po ukąszeniu zwierząt lub ludzi, zanokcica, ropień migdałka lub ropień pozagardłowy, przewlekłe zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie ucha środkowego, zapalenie wyrostka sutkowatego, ropnie okołozębowe, zapalenie tarczycy, zachyłkowe zapalenie płuc, ropnie płuc oraz bakteriemie w przebiegu wyżej wymienionych zakażeń (ryc. 1) [4, 6]. Najczęstszymi beztlenowcami izolowanymi w takich przypadkach są *Prevotella*, *Porphyromonas*, *P. oralis*, *Fusobacterium* i *Peptostreptococcus* sp. Wszystkie wymienione drobnoustroje są składnikami flory fizjologicznej jamy ustnej (tab. I).

Czynniki predysponujące do zakażeń beztlenowcami

Sytuacje kliniczne zwiększające ryzyko zakażeń beztlenowcowych obejmują wszystkie stany, w których dochodzi do kontaktu fizjologicznie jałowych okolic ciała z dużą ilością flory błon śluzowych. Upośledzenie przepływu krwi i martwica tkanek obniżają potencjał oksydo-redukcyjny i ułatwiają wzrost beztlenowców. Wszystkie stany, w których następuje zaburzenie przepływu krwi predysponują do zakażenia beztlenowcami dotkniętej okolicy. Należą do nich: uraz, ciało obce, nowotwór, zabieg chirurgiczny, obrzęk, wstrząs i choroba naczyniowa. Wcześniejsze zakażenie bakteriami tlenowymi lub względnie beztlenowymi może zmieniać lokalne środowisko, stwarzając korzystne warunki dla wzrostu beztlenowców. Z kolei, warunki beztlenowe i bakterie beztlenowe mogą upośledzać mechanizmy obronne gospodarza.

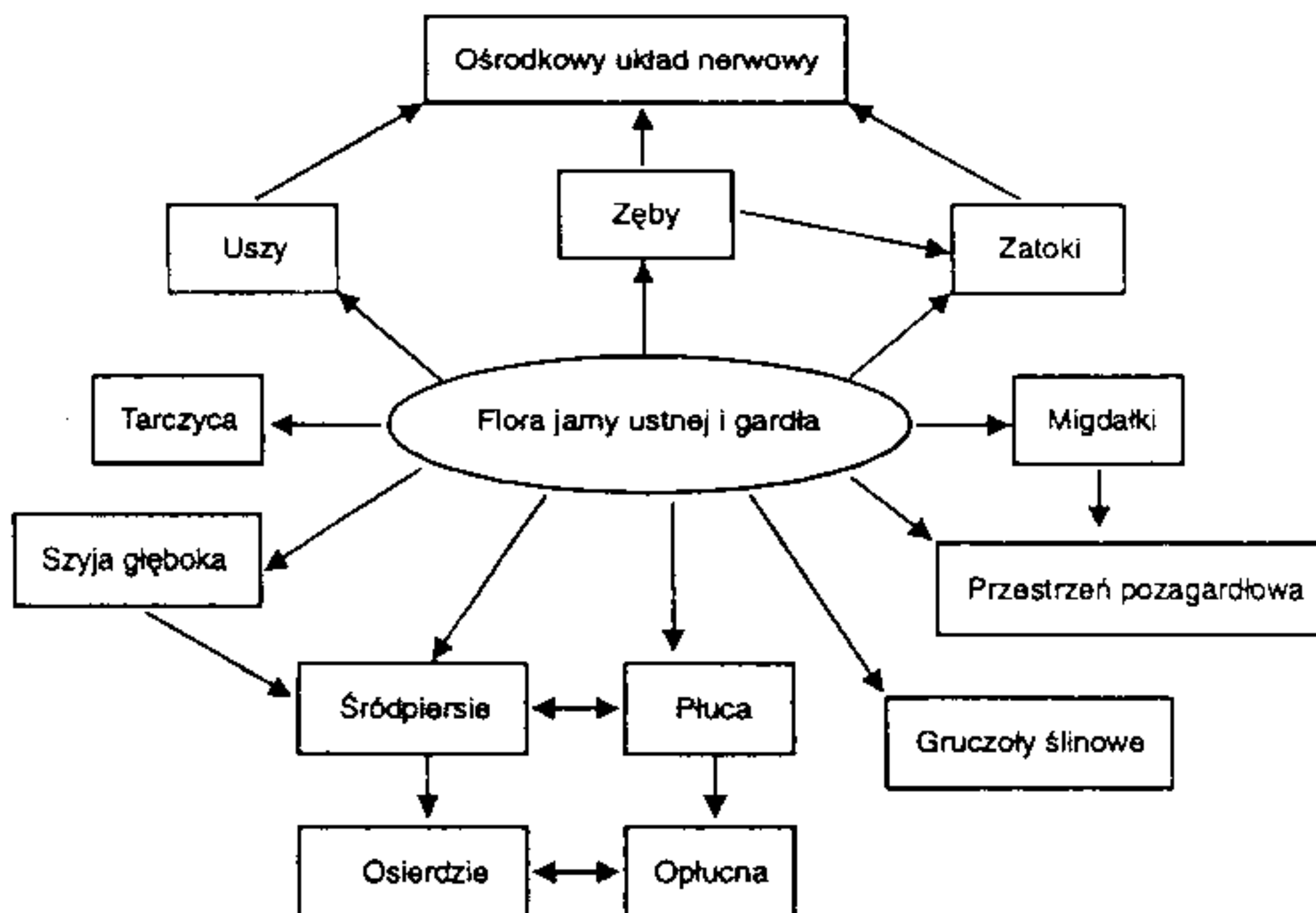
Charakterystycznymi objawami zakażeń beztlenowych są: ropienie, tworzenie ropni, zakrzepowe zapalenie żył i zgorzelinowe uszkodzenie tkanek połączone z tworzeniem gazu. Beztlenowce szczególnie często występują w zakażeniach przewlekłych oraz po nieskutecznej antybiotykoterapii lekami nieaktywnymi wobec tych bakterii (np. aminoglikozydami, trimetoprimem-sulfametoksazolem lub starymi chinolonami).

W niektórych zakażeniach istnieje bardzo wysokie prawdopodobieństwo udziału beztlenowców, o czym zawsze należy pamiętać. Należą do nich przewlekłe zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia głowy i szyi.

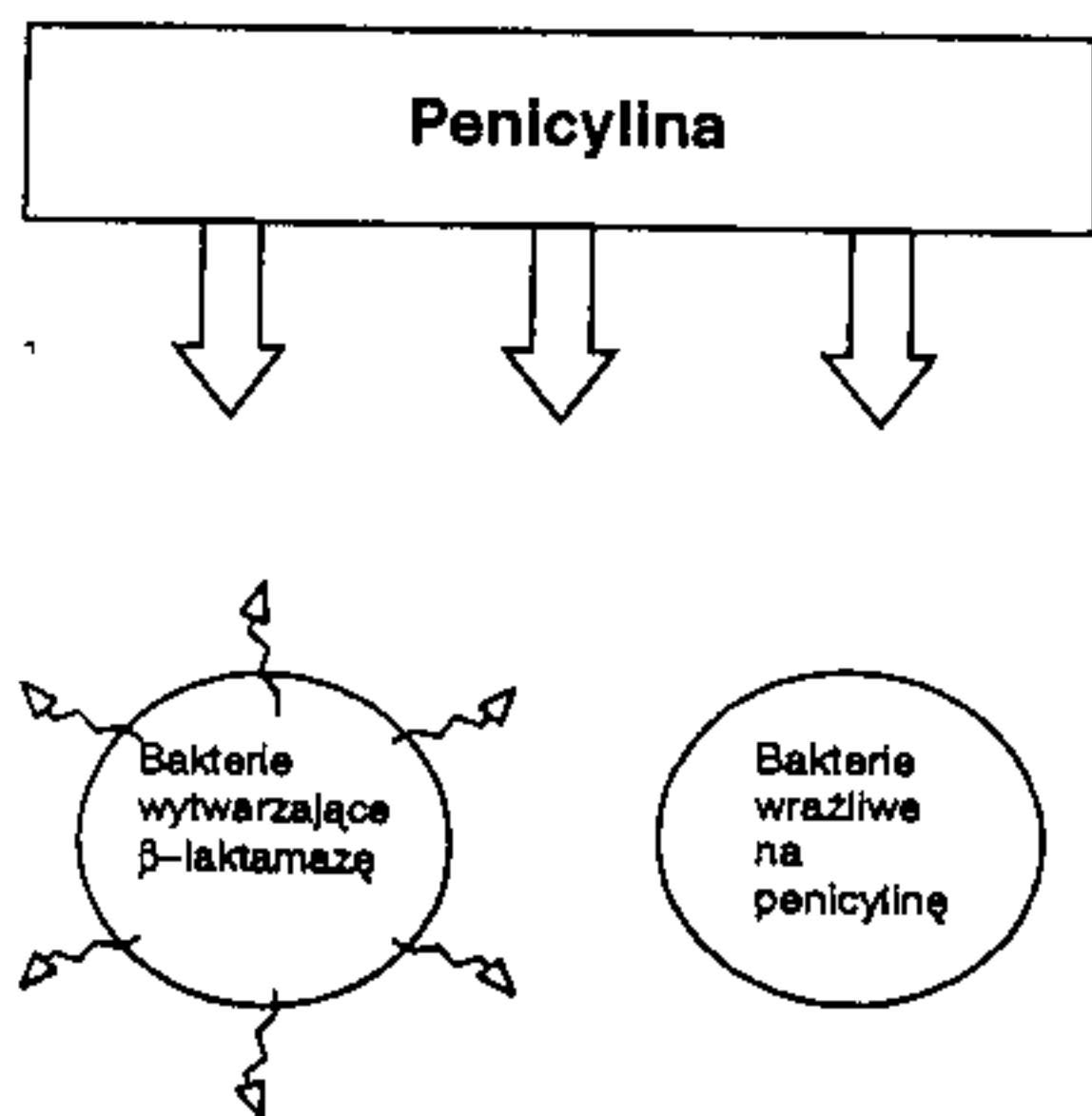
Czynniki zjadliwości

Beztlenowce wpływają na nasilenie zakażenia poprzez oddziaływania synergistyczne pomiędzy sobą oraz obecnymi w tkance bakteriami tlenowymi [10]. Beztle-

Ryc. 1. Flora jamy ustnej i gardła jako źródło zakażeń



Ryc. 2. Ochrona bakterii wrażliwych na penicylinę przed działaniem tego antybiotyku przez bakterie wytwarzające β -laktamazę



ców wiąże się z ich zdolnością do syntezy β -laktamazy. Bakterie wytwarzające ten enzym mogą mieć bezpośredni udział w zakażeniu oraz zabezpieczać siebie i inne wrażliwe na penicylinę drobnoustroje przed działaniem tego antybiotyku (ryc. 2). Takie działanie ochronne występuje w sytuacji, gdy ilość enzymu wydzielana do zakażonej tkanki lub ropnia jest wystarczająca do uszkodzenia pierścienia β -laktamowego penicylin lub cefalosporyn zanim antybiotyki te zabiją wrażliwe bakterie [13].

Diagnostyka mikrobiologiczna

Właściwe leczenie zakażeń beztlenowcowych jest uzależnione od identyfikacji czynników etiologicznych zakażenia. W przeciwnym razie pacjent może być narażony na niepotrzebne lub nieodpowiednie i kosztowne leczenie i związane z nim działania niepożądane. Należy pamiętać, że warunkiem izolacji drobnoustrojów beztlenowych jest szybkie zabezpieczenie materiału w warunkach beztlenowych przed wystąpieniem do laboratorium.

Najważniejsze aspekty wymagające współpracy lekarza z laboratorium mikrobiologicznym w celu rzetelnej dokumentacji zakażeń beztlenowcowych obejmują pobranie właściwego materiału, transport do laboratorium oraz odpowiednie postępowanie laboratoryjne.

Zastosowanie odpowiednich metod hodowli bakterii beztlenowych jest szczególnie istotne w zakażeniach mieszanych wywoływanych przez drobnoustroje tlenowe i beztlenowe [5]. Zastosowanie technik lub podłoży nieodpowiednich do izolacji beztlenowców może prowadzić do mylnego wniosku, że jedynymi czynnikami etiologicznymi zakażenia są wyhodowane bakterie tlenowe, a to z kolei może spowodować zastosowanie niewłaściwego leczenia.

Materiał należy pobierać tak, by nie dopuścić do zanieczyszczenia florą fizjologiczną. Beztlenowce będące składnikiem flory fizjologicznej często występują na powierzchni skóry i błon śluzowych w bardzo dużej liczbie, dlatego też nawet najmniejsze zanieczyszczenie materiału florą fizjologiczną może dawać mylne wyniki. Należy ocenić czy materiał nadaje się do badań w kierunku beztlenowców, czy nie. Materiał na posiew

nowce wymagają więcej czasu do ujawnienia zjadliwości niż bakterie tlenowe, ponieważ ekspresja niektórych istotnych czynników zjadliwości beztlenowców (np. wytwarzanie otoczki przez beztlenowe pałeczki Gram-ujemne) następuje dopiero po przejściu zakażenia w formę przewlekłą [11].

Beztlenowce posiadają kilka istotnych czynników zjadliwości, wśród których najważniejsze to obecność struktur powierzchniowych, takich jak polisacharydowa lub lipopolisacharydowa otoczka, wytwarzanie dymutazy nadtlenkowej, katalazy, proteaz immunoglobulin, czynników ułatwiających krzepnięcie i rozprzestrzenianie (takich jak hialuronidaza, kolagenaza i fibrynolizyna) oraz czynników przylegania [12]. Do czynników zwiększających zjadliwość beztlenowców należą: uszkodzenie błon śluzowych, spadek potencjału oksydo-redukcyjnego oraz obecność krwi lub hemoglobiny w ognisku zakażenia.

Pośrednie działanie patogenne niektórych beztlenow-

Tabela II. Sposoby pobierania materiału w kierunku bakterii beztlenowych w zakażeniach górnych dróg oddechowych, głowy i szyi

Lokalizacja zakażenia	Sposoby pobierania materiału
Ropień lub jama ciała	Aspiracja za pomocą strzykawki z igłą Po nacięciu ropnia – pobranie strzykawką lub wymaz (mniej pożądanym) Pobranie materiału w czasie zabiegu chirurgicznego po uprzednim oczyszczeniu skóry
Zatoki lub powierzchniowe ropnie błon śluzowych	Chirurgiczna biopsja tkanki lub łyżeczkowanie Aspiracja po uprzedniej dekontaminacji lub pobranie materiału w czasie zabiegu chirurgicznego
Ucho	Aspiracja po uprzedniej dekontaminacji przewodu zewnętrznego ucha i błony bębenkowej; w przypadku perforacji – oczyszczenie przewodu zewnętrznego ucha i aspiracja przez perforację

Tabela III. Bakterie tlenowe i beztlenowe izolowane z zakażeń górnych dróg oddechowych, głowy i szyi

Rodzaj zakażenia	Drobnoustroje tlenowe i względnie beztlenowe	Drobnoustroje beztlenowe
Ostre zapalenie ucha środkowego	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *	<i>Peptostreptococcus</i> sp.
Przewlekłe zapalenie ucha środkowego i wyrostka sutkowatego	<i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Peptostreptococcus</i> sp.	Wytwarzające barwnik gatunki <i>Prevotella</i> i <i>Porphyromonas</i> sp. <i>Bacteroides</i> sp.* <i>Fusobacterium</i> sp.*
Ropnie okółmigdałkowe i pozagardłowe	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>S. pneumoniae</i>	<i>Fusobacterium</i> sp.* Wytwarzające barwnik gatunki <i>Prevotella</i> i <i>Porphyromonas</i> sp.*
Nawracające zapalenie migdałków	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>H. influenzae</i> * <i>S. aureus</i> *	<i>Fusobacterium</i> sp.*
Ropne zapalenie tarczycy	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> *	Wytwarzające barwnik gatunki <i>Prevotella</i> i <i>Porphyromonas</i> sp.*
Ostre zapalenie zatok	<i>H. influenzae</i> * <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> *	<i>Peptostreptococcus</i> sp.
Przewlekłe zapalenie zatok	<i>S. aureus</i> * <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> *	Wytwarzające barwnik gatunki <i>Prevotella</i> i <i>Porphyromonas</i> sp.* <i>Fusobacterium</i> sp.*
Zapalenie węzłów chłonnych szyi	<i>S. aureus</i> * <i>Mycobacterium</i> sp.	Wytwarzające barwnik gatunki <i>Prevotella</i> i <i>Porphyromonas</i> sp.* <i>Peptostreptococcus</i> sp.
Zakażenia pooperacyjne związane z naruszeniem ciągłości błony śluzowej jamy ustnej	<i>Staphylococcus</i> sp.* <i>Enterobacteriaceae</i> *	<i>Fusobacterium</i> sp.* <i>Bacteroides</i> sp.* Wytwarzające barwnik gatunki <i>Prevotella</i> i <i>Porphyromonas</i> sp.* <i>Peptostreptococcus</i> sp.
Głębokie zakażenia szyi	<i>Streptococcus</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.*	Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> Wytwarzające barwnik gatunki <i>Prevotella</i> i <i>Porphyromonas</i> sp.* <i>Peptostreptococcus</i> sp.
Powikłania zębopochodne	<i>Streptococcus</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.*	Wytwarzające barwnik gatunki <i>Prevotella</i> i <i>Porphyromonas</i> sp.* <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp.*
Angina Vincenta Martwicze wrzodziejące zapalenie dziąseł	<i>Streptococcus</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.*	<i>Fusobacterium necrophorum</i> * Krętki

* Drobnoustroje zdolne do wytwarzania β -laktamazy

w kierunku beztlenowców powinien być pobierany techniką omijającą florę fizjologiczną (tab. II). Niewłaściwy lub źle pobrany materiał prowadzi do izolacji flory fizjologicznej i nie ma wartości diagnostycznej. Pobierając materiał z dróg oddechowych bardzo trudno uniknąć zanieczyszczenia florą fizjologiczną. Do badań w kierunku beztlenowców zakażeń głowy i szyi nadają się następujące materiały: krew, aspiraty z ropni, zawartość ucha środkowego lub zatok, aspiraty z ran głębokich. Materiał należy pobierać po dokładnym oczyszczeniu skóry, błon śluzowych lub przewodu ucha zewnętrznego. Materiał należy szybko przesać do laboratorium w warunkach beztlenowych. Natychmiast po pobraniu materiał należy umieścić w odpowiednim systemie do transportu beztlenowców. Znacznie lepiej od wymazów do badań nadają się aspiraty płynów lub tkanek. Materiał płynny można umieścić w fiolce do transportu beztlenowców. Do tego celu można również wykorzystać

plastikową lub szklaną strzykawkę z igłą. Po pobraniu materiału należy usunąć całe powietrze ze strzykawki. Od momentu pobrania do posiewu nie powinno upłynąć więcej niż 30 minut, ponieważ powietrze stopniowo dyfunduje do plastikowej strzykawki.

Zakażenia górnych dróg oddechowych i inne zakażenia głowy i szyi oraz ich powikłania

Bakterie beztlenowe izoluje się z bardzo różnorodnych zakażeń górnych dróg oddechowych i innych zakażeń w obrębie głowy i szyi, a w zakażeniach przewlekłych drobnoustroje te odgrywają rolę dominującą. Do zakażeń tych należą: przewlekłe zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok i wyrostka sutkowatego; ropnie migdałków, okółmigdałkowe i pozagardłowe; wszystkie głębokie zakażenia szyi, zapalenie tarczycy, zakażenia zębopochodne; zakażenia ran chirurgicznych i niechirurgicznych głowy i szyi oraz ropnie tych okolic (tab. III).

Zakażenia zębów i przyzębia

W większości zakażeń dentystrycznych mają udział bakterie beztlenowe. Należą do nich zapalenie miazgi zęba, zakażenia wewnątrz- i okołozębowe (zapalenie dziąseł i ozębnej), ropnie okołowierzchołkowe i zębowe oraz zakażenia okołoszczękowe [14, 15]. Zapalenie miazgi może doprowadzić do powstania ropnia, a w konsekwencji do zajęcia szczęki lub innych okolic szyi. Poza wymienionymi wcześniej drobnoustrojami, w zakażeniach dentystrycznych mogą brać również udział paciorkowce mikroaerofilne oraz *Streptococcus salivarius*.

Angina Vincenta jest postacią wrzodziejącego zapalenia dziąseł. Wśród czynników etiologicznych wymienia się *Fusobacterium* sp. oraz beztlenowe krętki, ale ostateczne ustalenie etiologii wymaga dodatkowych badań mikrobiologicznych.

Zapalenie ucha środkowego

Beztlenowce izolowano u 5–15% pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego [16] i u 42% pacjentów z surowicznym zapaleniem ucha środkowego z dodatnim wynikiem posiewu aspiratu [17]. Głównymi patogenami w ostrym i surowicznym zapaleniu ucha były *Peptostreptococcus* sp. i *Propionibacterium acnes*. W surowicznym zapaleniu ucha środkowego izolowano również beztlenowe pałeczki Gram-ujemne. Długotrwałe zapalenie ucha środkowego nie odpowiadające na antybiotykoterapię może przejść w zakażenie przewlekłe, któremu towarzyszy pojawienie się oporności wśród bakterii tlenowych i beztlenowych. Taką sekwencję zdarzeń zaobserwowano u 7 dzieci, u których powtarzano posiewy aspiratów z ucha środkowego po perforacji błony bębenkowej w okresie 36–55 dni [18].

Beztlenowce izolowano u około 50% pacjentów z przewlekłym ropnym zapaleniem ucha środkowego [4, 6, 19, 20] lub perlakiem [21, 22]. Różnice w częstości izolacji bakterii beztlenowych w cytowanych badaniach mogą być wynikiem różnic geograficznych lub metod laboratoryjnych. Wśród bakterii beztlenowych dominowały pałeczki Gram-ujemne i *Peptostreptococcus*, a wśród tlenowców – *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*. Beztlenowce izolowano zazwyczaj razem z bakteriami tlenowymi, a liczba izolatów z próbki wahała się od 2 do 6. Wiele z tych drobnoustrojów wytwarza β -laktamazy, co może być przyczyną dużej częstości niepowodzeń terapii antybiotykami β -laktamowymi. Większą skuteczność w eradykacji tych zakażeń można uzyskać stosując leki aktywne wobec beztlenowców [23].

Bakterie beztlenowe często izoluje się z zakażonego perlaka [21, 22]. Perlak, który często towarzyszy przewlekłemu ropnemu zapaleniu ucha środkowego może nasilać resorpcję kości, która ulega przyspieszeniu pod wpływem kwasów organicznych wytwarzanych przez bakterie beztlenowe [22]. Ponieważ perlak związany z przewlekłym ropnym zapaleniem ucha środkowego zawiera bakterie podobne do izolowanych z przewlekłe zakażonych uszu, może stanowić ognisko zakażenia

przewlekłego. Beztlenowce wyizolowano z 23 spośród 24 (96%) próbek materiału od pacjentów z przewlekłym zapaleniem wyrostka sutkowatego [24] i u większości pacjentów z ropniami mózgu stanowiącymi powikłanie przewlekłego ropnego zapalenia ucha środkowego [4, 6].

Zapalenie zatok

Najczęstsze czynniki etiologiczne ostrego zapalenia zatok są podobne do izolowanych w ostrym zapaleniu ucha środkowego: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Drobnoustroje beztlenowe pojawiają się, gdy zakażenie przechodzi w formę przewlekłą i spada stężenie tlenu w tkankach [25]. Beztlenowce izoluje się jedynie u 10% pacjentów z ostrym zapaleniem zatok (głównie w przypadku zapalenia zatok szczękowych, stanowiącego powikłanie zakażeń okołozębowych) i nawet u 67% pacjentów z zakażeniem przewlekłym [26]. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok izolowano średnio 3 beztlenowce z jednego aspiratu [26]. Długotrwałe zapalenie zatok nie odpowiadające na antybiotykoterapię może przejść w zakażenie przewlekłe, któremu towarzyszy pojawienie się oporności wśród bakterii tlenowych i beztlenowych. Stopniowe pojawianie się takiej flory zaobserwowano u 5 pacjentów, u których kilkakrotnie endoskopowo pobierano aspiraty z zatok szczękowych w okresie 34–50 dni [27].

W jednym z badań [28] u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok szczękowych stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał przeciwko *F. nucleatum* i *P. intermedia*, co mogłoby świadczyć o patogennej roli tych drobnoustrojów. U pacjentów, którzy zostali wyleczeni stężenia przeciwciał przeciwko *F. nucleatum* i *P. intermedia* w 75–90 dniu badania były znacznie niższe niż w dniu rozpoznania ($p < 0,05$), nie zmieniły się natomiast u pacjentów, których stan nie uległ poprawie. Terapia przeciwbakteryjna ukierunkowana na eradykację beztlenowych pałeczek Gram-ujemnych okazała się skuteczniejsza od leczenia preparatami o mniejszej aktywności wobec tych drobnoustrojów [29].

Zakażenie może szerzyć się drogą zespoleń żylnych lub przez ciągłość do ośrodkowego układu nerwowego. Powikłania obejmują: zapalenie tkanki łącznej oczodołu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakrzepicę zatoki jamistej, ropnie nad- lub podtwardówkowe oraz ropnie mózgu [4, 6, 30].

Zapalenie migdałków

Dowody pośrednie wskazują na udział beztlenowców w ostrym i przewlekłym zapaleniu migdałków. Przesłanki te pochodzą z badań, które wykazały ogromną rolę beztlenowców w powikłaniach zapalenia migdałków. Wśród drobnoustrojów odpowiedzialnych za zakażenie znajdują się *Fusobacterium* sp., Gram-ujemne pałeczki beztlenowe i *Peptostreptococcus* sp. W ropniach pozagardłowych i okołomigdałkowych dominuje polietiologiczna flora mieszana tlenowo-beztlenowa [4, 6, 31]. Drobnoustroje takie izoluje się u 25% pacjentów

z ropnym zapaleniem węzłów chłonnych szyi, a ich obecność najczęściej wiąże się z zakażeniem migdałków, zębów lub tkanek okołozębowych [32]. Beztlenowce mogą wywoływać zakrzepowe zapalenie wewnętrznych żył szyjnych, które często jest źródłem posocznicy po przebyciu anginy [4, 6].

Patogenną rolę beztlenowców w ostrym procesie zapalnym w migdałkach potwierdza również szereg obserwacji klinicznych: częsta izolacja beztlenowców z ropni migdałków, okołomigdałkowych lub pozagardłowych przy nieobecności jakiegokolwiek bakterii tlenowych [31], izolacja beztlenowców z migdałków w anginie Vincenta [4, 6], izolacja otoczkowych, wytwarzających barwnik szczepów *Prevotella* i *Porphyromonas* sp. z migdałków w trakcie ostrego stanu zapalnego, izolacja beztlenowców z rdzenia migdałków w czasie nawrotu zapalenia wywołanego przez β -hemolizujące paciorkowce z grupy innej niż A (non-GABHS) [33] oraz skuteczność antybiotykoterapii u pacjentów z zapaleniem migdałków o etiologii non-GABHS [34, 35]. Co więcej, u pacjentów z zapaleniem migdałków wywołanym przez non-GABHS wykrywa się odpowiedź immunologiczną przeciwko *P. intermedia* [36]; przeciwciała przeciwko *P. intermedia* i *F. nucleatum* wykrywa się również u pacjentów po przebyciu zapalenia tkanki łącznej okołomigdałkowej lub ropnia okołomigdałkowego [37] oraz mononukleozy zakaźnej [38].

U pacjentów z mononukleozą zakaźną terapia metronidazolem łagodziła objawy związane z powiększeniem migdałków i skracała czas trwania gorączki [34]. Ponieważ metronidazol nie wykazuje aktywności przeciw wirusowej ani przeciw bakteriom tlenowym, można przypuszczać, że zahamowanie wzrostu beztlenowej flory jamy ustnej osłabiło proces zapalny indukowany przez wirusa Epsteina-Barr. Hipotezę tę potwierdza częsta izolacja *P. intermedia* i *F. nucleatum* w ostrej fazie mononukleozy zakaźnej [39].

Beztlenowce izolowano z rdzenia migdałków u dzieci z nawracającym zapaleniem migdałków wywołanym przez GABHS [26, 40] i non-GABHS [33]. Tlenowe i beztlenowe bakterie wytwarzające β -laktamazę wykrywano w migdałkach u 75% dzieci z nawrotowym zapaleniem migdałków o etiologii GABHS [13, 40, 41] i u 40% dzieci z zapaleniem migdałków wywołanym przez non-GABHS [33]. Podobne drobnoustroje izolowano z wyrosła adenoidalnych u pacjentów z zapaleniem lub przerostem migdałków lub nawracającym zapaleniem ucha środkowego [42].

Nawrotowe zapalenie gardła i migdałków oraz nieskuteczność penicyliny w eradykacji GABHS inogą stwarzać poważne problemy kliniczne. Jedną z przyczyn nieskuteczności penicyliny może być selekcja BLPB (bakterii wytwarzających β -laktamazę) spowodowana częstym stosowaniem tego antybiotyku [13]. Związek tlenowych i beztlenowych BLPB z nieskutecznością penicyliny w zapaleniu migdałków wywołanym przez GABHS potwierdzają następujące obserwacje:

izolacja BLPB u ponad $\frac{3}{4}$ pacjentów z nawrotowym zapaleniem migdałków o etiologii GABHS [13, 40, 41], wykrycie aktywności β -laktamazy w rdzeniu takich migdałków [43] oraz dobra odpowiedź na leczenie po zastosowaniu antybiotyków aktywnych wobec BLPB (takich jak klindamycyna czy amoksycylina z kwasem klawulanowym) [13, 26, 44, 45].

Zapalenie ślinianki przyusznej

Ostre ropne zapalenie przyusznic jest na ogół wywoływane przez *S. aureus* lub *Streptococcus* sp. lub rzadko przez tlenowe bakterie Gram-ujemne. Uważa się, że istotnym czynnikiem etiologicznym tych zakażeń są również beztlenowce, głównie *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* i wytwarzające barwnik gatunki *Prevotella* i *Porphyromonas* sp. [46].

Zapalenie węzłów chłonnych szyi

Najczęstszą przyczyną zakażeń u dzieci są wirusy. Ostre jednostronne zakażenia związane z urazem twarzy lub liszajcem są wywoływane przez *S. aureus* i GABHS. W zakażeniach przewlekłych istotną rolę odgrywają zadrapania kocie i mikobakterie. Beztlenowce izolowano w około 25% przypadków zapalenia węzłów chłonnych szyi, często w czystych hodowlach [32]; najczęściej były to *Fusobacterium* i *Peptostreptococcus* sp. Izolacja beztlenowców często wiązała się z pierwotnym zakażeniem zęba, tkanek okołozębowych lub migdałków.

Zapalenie tarczycy

Bakterie beztlenowe, w tym beztlenowe pałeczki Gram-ujemne i *Peptostreptococcus* sp., identyfikowano jako czynniki etiologiczne zapalenia tarczycy [4, 6, 47]. Opisywano również udział *Eikenella corrodens* i *Actinomyces* sp.

Głębokie zakażenia szyi

Głębokie zakażenia szyi na ogół rozwijają się w następstwie zakażeń jamy ustnej, zębów lub gardła, są zazwyczaj polietiologiczne i biorą w nich udział beztlenowce odpowiedzialne za zakażenie pierwotne. Zakażenia te rozwijają się w głębokich tylnych przestrzeniach szyi (pozagardłowej, przedkręgowej i trzewno-naczyniowej), okolicach nadgnykowych (gardłowo-szczękowej, podżuchwowej, żuchwowej, skroniowej, przyusznej i okołomigdałkowej) oraz okolicy podgnykowej. Zapalenie śródpiersia w następstwie perforacji przełyku lub szerzenia się pozagardłowego ropnia lub zapalenia tkanki łącznej lub ropnia pochodzenia zębowego najczęściej wywoływane jest przez florę mieszaną tlenowo-beztlenową [48, 49].

W zakażonych torbielach (torbielach przewodu tarczowo-językowego, wodniakach, torbielach szczelin skrzelowych, torbielach kieszonki krtaniowej i torbielach skórzastych) może rozwinąć się proces zapalny; takie torbiele mogą być źródłem zakażenia miejscowego. Drobnoustroje wywołujące wtórne zakażenia torbieli wywodzą się ze skóry lub jamy ustnej i gardła, w związku z czym mogą znajdować się wśród nich beztlenowce jamy ustnej [50].

Zakażenia ran chirurgicznych głowy i szyi

Zakażenia te są wynikiem kontaktu operowanej okolicy z florą jamy ustnej i gardła oraz upośledzeniem lokalnych mechanizmów obronnych w operowanych tkankach. Zakażenia ran po zabiegach chirurgicznych w obrębie głowy i szyi są zazwyczaj wywoływane przez wiele różnych drobnoustrojów tlenowych i beztlenowych; liczba izolatów waha się od 1 do 9 (średnio 6) [51]. Najczęściej izolowanymi bakteriami są *Peptostreptococcus* sp., *S. aureus*, beztlenowe pałeczki Gram-ujemne, *Fusobacterium* sp. oraz jelitowe pałeczki Gram-ujemne. Ze względu na obecność różnorodnej flory bakteryjnej w ranach chirurgicznych, konieczne jest stosowanie antybiotyków aktywnych wobec bakterii tlenowych i beztlenowych, zarówno w profilaktyce okołoperacyjnej jak i leczeniu tych zakażeń [52].

Wewnątrzczaszkowe powikłania zakażeń górnych dróg oddechowych

Zakażenia górnych dróg oddechowych wywoływane przez beztlenowce mogą powodować wiele powikłań wewnątrzczaszkowych. Należą do nich: ropień mózgu, ropniak podtwardówkowy, ropień nadtwardówkowy oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Najczęstszą przyczyną ropnia mózgu jest przewlekłe zakażenie w uchu, wyrostku sutkowatym, zatokach, jamie ustnej lub gardle, zębach lub płucach (ryc. 1) [53]. Zakażenie ucha lub wyrostka sutkowatego na ogół szerzy się do płata skroniowego lub mózdzku, natomiast zapalenie zatok często jest przyczyną ropnia płata czołowego. Zakażenia szerzą się przez ciągłość, drogą krwi (w związku z zakrzepowym zapaleniem żył) lub naczyń chłonnych.

Z ropni mózgu stanowiących powikłania zakażeń górnych dróg oddechowych lub zębów najczęściej izoluje się następujące beztlenowce: *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* i *Peptostreptococcus* sp. Często wykrywa się również mikroaerofilne i inne pałeczkowce. Stosunkowo rzadko stwierdza się obecność *Actinomyces*.

Leczenie

Wyleczenie zakażenia beztlenowcowego zależy od szybkiego wdrożenia odpowiedniej terapii. Głównymi celami leczenia są: neutralizacja toksyn wytwarzanych przez beztlenowce, zahamowanie wzrostu bakterii w ognisku zakażenia poprzez zmianę środowiska oraz ograniczenie szerzenia się bakterii do zdrowych tkanek. Lokalną kontrolę zakażenia uzyskuje się poprzez usunięcie martwiczych tkanek, drenaż ropy, poprawę krążenia, usunięcie ciał obcych lub innych przeszkód oraz zwiększenie utlenowania tkanek. W niektórych sytuacjach użyteczne są pewne rodzaje terapii wspomagającej, np. komora hiperbaryczna z wysokim ciśnieniem tlenu. Głównym zadaniem leków przeciwbakteryjnych jest ograniczenie rozprzestrzeniania się drobnoustrojów. U niektórych pacjentów antybiotykoterapia może być jedyną formą terapii, u innych wymaga uzupełnienia chirurgicznego.

Leczenie chirurgiczne

W wielu przypadkach leczenie chirurgiczne jest najważniejszą, a czasami jedyną potrzebną formą terapii, w innych natomiast stanowi istotne uzupełnienie leczenia przeciwbakteryjnego. Chirurgia odgrywa ważną rolę w drenażu ropni, usuwaniu martwiczych tkanek, odbarczaniu zakażeń rozwijających się w zamkniętych przestrzeniach, takich jak zatoki, usuwaniu ciał obcych i innych przeszkód oraz leczeniu chorób leżących u podłoża zakażeń. Jeśli nie wykona się drenażu chirurgicznego, może dojść do przetrwania zakażenia i rozwoju poważnych powikłań.

Leczenie przeciwbakteryjne

Skuteczne leczenie zakażeń mieszanych wywoływanych przez tlenowce i beztlenowce wymaga zastosowania preparatów aktywnych wobec obu rodzaju bakterii. Dokonując wyboru terapii należy wziąć pod uwagę kilka czynników. Zastosowane leki powinny:

1. być aktywne wobec wszystkich spodziewanych czynników etiologicznych zakażenia,
2. słabo lub wcale nie indukować oporności,
3. osiągać odpowiednie stężenie w ognisku zakażenia,
4. posiadać udokumentowane bezpieczeństwo i ustalone schematy dawkowania,
5. wywierać minimalne działania toksyczne i wykazywać maksymalną trwałość.

Antybiotykoterapia nie zawsze prowadzi do eradykacji zakażenia. Przyczyną nieskuteczności leczenia może być rozwój oporności drobnoustrojów, niedostateczne stężenie leku w tkankach, niekorzystne interakcje pomiędzy lekami oraz powstanie ropnia. Środowisko ropnia jest bardzo niekorzystne dla wielu antybiotyków. Torebka ropnia utrudnia penetrację leków, a niskie pH oraz obecność białek wiążących lub enzymów inaktywujących (np. β -laktamazy) osłabia ich aktywność. Niskie pH i warunki beztlenowe wewnątrz ropnia są szczególnie niekorzystne dla aminoglikozydów i chinolonów. Kwaśne pH, wysoka osmolarność oraz środowisko beztlenowe mogą również rozwinąć się w ognisku zakażenia mimo braku ropnia.

Wybierając antybiotyki do leczenia zakażeń mieszanych należy uwzględnić ich aktywność wobec bakterii tlenowych i beztlenowych (tab. IV) oraz dostępność w formie doustnej i parenteralnej. Niektóre leki mają ograniczone spektrum działania. Przykładowo, metronidazol jest aktywny tylko wobec beztlenowców i dlatego też nie może być stosowany jako jedyny lek w terapii zakażeń mieszanych. Inne (np. imipenem) mają szerokie spektrum aktywności obejmujące pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* i beztlenowce.

Wybór antybiotyku jest łatwiejszy, gdy dysponuje się wiarygodnymi wynikami hodowli. Niestety, hodowlę taką trudno uzyskać, ze względu na trudności z pobraniem właściwego materiału w zakażeniach beztlenowcami. Z tego powodu wielu pacjentów jest leczonych empirycznie, na podstawie raczej spodziewanych niż znanych czynników etiologicznych. Na szczęście ro-

Tabela IV. Lekowrażliwość bakterii beztlenowych izolowanych z zakażeń górnych dróg oddechowych, głowy i szyi

Bakterie	Penicylina	Penicylina z inhibitorem β -laktamaz	Ureido- i karboksypenicyliny	Cefoksytyna	Chloramfenikol	Klindamycyna	Makrolidy	Metronidazol	Karbenemy
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	4	4	3	3	3	3	2-3	2	3
<i>Fusobacterium</i> sp.	1-3	3-4	3	3	3	2-3	1	3	3
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>	1	4	2-3	3	3	3-4	1-2	4	4
<i>Prevotella</i> sp. i <i>Porphyromonas</i> sp.	1-3	4	2-3	3	3	3-4	2-3	4	4
<i>Clostridium perfringens</i>	4	4	3	3	3	3	3	3	3
<i>Clostridium</i> sp.	3	3	3	2-3	3	2	2	3	3
<i>Actinomyces</i> sp.	4	4	3	3	3	3	3	1	3

Stopnie aktywności: 1 – minimalna; 2 – umiarkowana; 3 – dobra; 4 – doskonała

dzaje bakterii obecnych w wielu zakażeniach beztlenowcowych i ich wrażliwość są w pewnym stopniu przewidywalne, chociaż mogą różnić się w poszczególnych szpitalach. Należy pamiętać, że niektóre bakterie beztlenowe rozwinęły oporność na leki przeciwbakteryjne, a inne mogą to zrobić w czasie trwania terapii.

Na wybór antybiotykoterapii poza wrażliwością drobnoustrojów wpływ mają również inne czynniki. Należą do nich właściwości farmakologiczne leków, ich toksyczność, wpływ na florę fizjologiczną oraz aktywność bakteriobójcza. Wprawdzie identyfikacja czynników etiologicznych i określenie ich wrażliwości bywają potrzebne do ustalenia optymalnej terapii, jednak w wielu przypadkach obraz kliniczny oraz preparat bezpośredni barwiony metodą Grama wskazują na rodzaj beztlenowców obecnych w ognisku zakażenia oraz naturę procesu chorobowego.

Ponieważ beztlenowce na ogół izoluje się razem z bakteriami tlenowymi, wybór odpowiedniej terapii bywa nieco trudniejszy. W leczeniu zakażeń mieszanych należy stosować preparaty aktywne wobec większości spodziewanych patogenów.

Leki przeciwbakteryjne

Niektóre grupy antybiotyków mają bardzo niewielką aktywność wobec beztlenowców. Należą do nich aminoglikozydy, monobaktamy, trimetoprim-sulfametoksazol i stare chinolony. Leki, które można stosować w terapii zakażeń beztlenowcowych wymieniono w Tabeli IV i omówiono niżej [54, 55].

Penicylina G jest lekiem z wyboru w leczeniu większości zakażeń wywoływanych przez bakterie β -laktamazo-ujemne, do których należą beztlenowe paciorkowce, *Clostridium* sp., nie wytwarzające zarodników pałeczki beztlenowe oraz większość β -laktamazo-ujemnych pałeczek tlenowych. Należy pamiętać, że poza bakteriami z grupy *B. fragilis*, które są odporne na penicylinę na skutek wytwarzania β -laktamazy, wiele innych pa-

czek beztlenowych wykazuje wzrastającą oporność na ten antybiotyk. Należą do nich *Fusobacterium* oraz wytwarzające barwnik gatunki *Prevotella* i *Porphyromonas*, które są częstymi czynnikami etiologicznymi zakażeń jamy ustnej i dróg oddechowych.

Oporność związana z wytwarzaniem β -laktamaz można ominąć łącząc antybiotyk β -laktamowy (np. amoksycylinę, tikarcylinę) z inhibitorem β -laktamaz (np. kwasem klawulanowym). Inne mechanizmy oporności polegają na zmianie struktury kanałów porowych, przez które antybiotyki wnikają do wnętrza komórek bakteryjnych oraz na modyfikacji białek wiążących penicylinę.

Często stosuje się wysokie dawki penicylin półsyntetycznych takich jak karbenicylina, tikarcylina, piperacylina i mezlocylina, tak by uzyskać wysokie stężenia w surowicy. W takich stężeniach leki te wykazują dobrą aktywność wobec Gram-ujemnych bakterii jelitowych i większości beztlenowców, nie są jednak całkowicie odporne na β -laktamazy wytwarzane przez pałeczki beztlenowe.

Aktywność parenteralnych cefalosporyn wobec Gram-ujemnych pałeczek beztlenowych jest bardzo zróżnicowana. Większość szczepów *B. fragilis*, wiele szczepów *Prevotella*, *Porphyromonas* i *Fusobacterium* wykazuje oporność na cefalosporyny pierwszej generacji na skutek wytwarzania cefalosporynazy. Cefoksytyna jest względnie odporna na ten enzym i jest najaktywniejszą cefalosporyną wobec pałeczek z grupy *B. fragilis*, w związku z czym jest często stosowana w zapobieganiu i leczeniu zakażeń mieszanych. Cefotetan i cefmetazol mają dłuższy okres półtrwania i są tak samo skuteczne wobec *B. fragilis*, ale wykazują mniejszą aktywność wobec innych pałeczek z tej grupy (np. *Bacteroides thetaiotaomicron*). Cefalosporyny trzeciej generacji są mniej aktywne od cefoksytyny wobec pałeczek *Bacteroides* sp. Wszystkie doustne cefalosporyny wykazują słabą aktywność wobec β -laktamazododatnich beztlenowców.

Karbapenemy (imipenem, meropenem) charakteryzują się doskonałą aktywnością wobec szerokiego spektrum bakterii tlenowych i beztlenowych, w tym β -laktamazo-dodatnich beztlenowców, pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa*.

Chloramfenikol wykazuje *in vitro* doskonałą aktywność wobec większości beztlenowców, a oporność jest zjawiskiem rzadkim. Lek ten jest również skuteczny wobec wielu pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* i Gram-dodatnich ziarenkowców. Z powodu rzadkich, ale bardzo poważnych działań niepożądanych (w tym prowadzących do zgonu), takich jak niedokrwistość aplastyczna, leukopenia zależna od dawki oraz zespół szarego człowieka u noworodków i pacjentów z upośledzoną glukuronizacją w wątrobie, jego zastosowanie jest bardzo ograniczone.

Klindamycyna i linkomycyna są skuteczne wobec beztlenowców i wykazują dobrą aktywność wobec tlenowych ziarenkowców Gram-dodatnich. Klindamycyna ma szersze spektrum aktywności wobec beztlenowców, obejmujące również szczepy wytwarzające β -laktamazę. Poantybiotyczne zapalenie okrężnicy o etiologii *Clostridium difficile* po raz pierwszy opisano w związku z terapią klindamycyną. Obecnie wiadomo jednak, że powikłanie to mogą wywoływać również inne antybiotyki.

Metronidazol ma doskonałą aktywność wobec beztlenowców, jest natomiast nieskuteczny wobec bakterii tlenowych. Mikroaerofilne paciorkowce, *P. acnes* i *Actinomyces* sp. często są oporne na ten lek. Wiele niepokoju wzbudziły doniesienia na temat karcinogennych i mutagennych właściwości metronidazolu; jednak działania takie zaobserwowano tylko u jednego szczepu myszy i nie potwierdzono ich nigdy u innych zwierząt i ludzi [4, 6].

Makrolidy (erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna) wykazują umiarkowaną lub dobrą aktywność *in vitro* wobec beztlenowców innych niż *B. fragilis* i *Fusobacterium* sp. Są aktywne wobec *Prevotella* i *Porphyromonas* sp., mikroaerofilnych i beztlenowych paciorkowców, Gram-dodatnich beztlenowych pałeczek nie wytwarzających zarodników i niektórych szczepów *Clostridium* sp. Wykazują stosunkowo dobrą aktywność wobec *Clostridium perfringens* oraz niewielką lub zmienną aktywność wobec beztlenowych pałeczek Gram-ujemnych.

Glikopeptydy (wankomycyna, teikoplanina) są skuteczne wobec wszystkich Gram-dodatnich beztlenowców (w tym *C. difficile*), nie wykazują natomiast aktywności wobec beztlenowych pałeczek Gram-ujemnych.

Nowsze analogi tetracykliny, doksycyklina i monocyklina są bardziej aktywne od leku macierzystego. Nie zaleca się stosowania tetracyklin u dzieci poniżej 8 roku życia, ze względu na ich niekorzystny wpływ na kości i zęby.

Starsze chinolony (cyprofloksacyna, ofloksacyna) są mniej aktywne od nowszych preparatów (trowafloksacyna, moksyfloksacyna, gatyfloksacyna) wobec beztlenowych bakterii Gram-ujemnych. Zastosowanie chinolonów u dzieci jest ograniczone ze względu na ich niekorzystny wpływ na chrząstkę.

Wybór leku przeciwbakteryjnego

Wśród leków parenteralnych, które mogą być stosowane w większości zakażeń górnych dróg oddechowych, głowy i szyi znajdują się: klindamycyna, metronidazol, chloramfenikol, cefoksytyna, penicyliny (np. tikarcylina) z inhibitorami β -laktamaz (np. kwasem klawulanowym) i karbapenemy (np. imipenem). W zakażeniach mieszanych z udziałem Gram-ujemnych bakterii jelitowych do klindamycyny, metronidazolu lub czasami cefoksytyny dodaje się lek aktywny wobec tych drobnoustrojów (np. aminoglikozyd). W zakażeniach wewnętrznych, płucnych lub dentystrycznych do metronidazolu dodaje się penicylinę, aby objąć działaniem mikroaerofilne paciorkowce, *Actinomyces* sp. i *Arachnia* sp. W zakażeniach górnych dróg oddechowych, gdy nie można wykluczyć udziału *S. aureus* lub tlenowych paciorkowców, do metronidazolu można dołączyć makrolid (np. erytromycynę). Penicylinę stosuje się razem z klindamycyną w celu rozszerzenia spektrum o *Peptostreptococcus* sp. i inne Gram-dodatnie bakterie beztlenowe.

Penicylina wciąż pozostaje antybiotykiem z wyboru w leczeniu bakteriemii wywoływanej przez bakterie β -laktamazo-ujemne. Natomiast w bakteriemii o etiologii BLPB należy stosować inne antybiotyki.

Czas leczenia zakażeń wywołanych przez bezwzględne beztlenowce (które są często przewlekłe) jest zazwyczaj dłuższy niż zakażeń wywołanych przez bakterie tlenowe lub względnie beztlenowe. Po początkowym leczeniu parenteralnym często przechodzi się na terapię doustną. Liczba leków do stosowania doustnego jest ograniczona; należą do nich amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna, chloramfenikol i metronidazol.

Wybór antybiotykoterapii zależy od oceny klinicznej, osobistych doświadczeń lekarza, bezpieczeństwa i możliwości przestrzegania przez pacjenta zasad leczenia. Czas terapii należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi na leczenie.

z jęz. angielskiego tłumaczyła

dr med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

Artykuł ukazał się w *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 2002; 111: 430–440. Redakcja MM dziękuje Wydawcy czasopisma za uprzejmą zgodę na druk polskiego tłumaczenia publikacji.

Piśmiennictwo:

1. Gibbons RJ. Aspects of the pathogenicity and ecology of the indigenous oral flora of man. W: Ballou A, Dehaan RM, Dowell VR, Guze LB (red.). *Anaerobic bacteria: role in disease*. Charles C Thomas Publisher, Springfield Ill 1974, 267–85.
2. Gorbach SL. Intestinal microflora. *Gastroenterology* 1977; 60: 1100–29.