

Iwona Korzeniewska-Rybicka, Agata Karpińska

Received: 05.10.2017
Accepted: 10.01.2018
Published: 31.01.2018

Klindamycyna – kompletna monografia leku

Clindamycin – a complete drug monograph

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Iwona Korzeniewska-Rybicka, Centrum Badań Przedklinicznych WUM, ul. Banacha 1b, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 116 61 60, e-mail: iwona.korzeniewska-rybicka@wum.edu.pl

Streszczenie

Klindamycyna jest półsyntetyczną chlorową pochodną linkomycyny o licznych zaletach w porównaniu ze swoim prekursorem, dostępną w lecznictwie od 1966 roku. Wykazuje działanie bakteriostatyczne poprzez wpływ na podjednostkę 50S rybosomów wrażliwych bakterii, identycznie jak makrolidy i streptograminy typu B, a co nie mniej ważne, blokuje syntezę toksyn i ogranicza wirulencję niezwykle niebezpiecznych bakterii: *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus*. Jest to antybiotyk aktywny wobec ziarenkowców Gram-dodatnich, z wyjątkiem enterokoków, oraz wobec większości bakterii beztlenowych, zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Działa też przeciwprzetrwałkowo, np. wobec gatunków takich jak *Pneumocystis* czy *Toxoplasma*. Oporność bakterii na klindamycynę narasta wśród niektórych gatunków, np. *Streptococcus pneumoniae* czy *Bacteroides fragilis*, co związane jest zwykle z modyfikacją miejsca docelowego wiązania, działaniem pomp wyrzutu lub inaktywacją enzymatyczną leku. Klindamycyna jest dostępna w Polsce pod różnymi postaciami. Charakteryzuje się dobrą biodostępnością po podaniu doustnym oraz dobrą dystrybucją do tkanek (z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego). Eliminowana jest głównie z żółcią. Działania niepożądane klindamycyny na ogół nie są groźne, choć stosunkowo często występują objawy takie jak biegunka czy wysypki skórne. Poważnym powikłaniem terapii tym antybiotykiem może być wystąpienie rzekomobłoniastego zapalenia jelit wywołanego przez *Clostridium difficile*. Klindamycyna może być stosowana w wielu wskazaniach klinicznych. Często jest jednak lekiem drugiego rzutu w terapii zakażeń lub w farmakoprophylaktyce. Aktywność wobec bakterii beztlenowych i gronkowców opornych na metycylinę przesuwa ją do terapii pierwszej linii leczenia w infekcjach o takiej etiologii.

Słowa kluczowe: antybiotyki linkozamidowe, klindamycyna, linkozamidy, oporność MLS_B

Abstract

Clindamycin is a semisynthetic chlorine derivative of lincomycin with a number of benefits when compared to its precursor. It has been available for treatment since 1966. As macrolides and streptogramins B, clindamycin exerts bacteriostatic effects by affecting the 50S ribosomal subunit of sensitive bacteria. Also, it blocks toxin synthesis and restricts virulence of dangerous bacteria, such as *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. It is active against Gram-positive cocci, except for enterococci, and against most anaerobic both Gram-positive and Gram-negative bacteria. It also has antiprotozoal effects against *Pneumocystis* or *Toxoplasma*. Bacterial clindamycin resistance has been growing in certain species, such as *Streptococcus pneumoniae* or *Bacteroides fragilis*, which is usually associated with modification of the target binding site, efflux pump activity or enzymatic inactivation of the drug. Clindamycin is available in Poland in many forms. It is characterised by very good bioavailability after oral administration and good tissue distribution (except for the central nervous system). It is eliminated mainly with bile. Adverse events of clindamycin are not usually severe, but diarrhoea or rash are relatively common. Pseudomembranous colitis induced by *Clostridium difficile* is a serious complication of the therapy with this drug. Clindamycin may be applied for various clinical indications. However, it is frequently a second-line drug in infections or pharmacoprophylaxis. The activity against methicillin-resistant staphylococci and anaerobic bacteria puts it in the first line of treatment for infections with this aetiology.

Keywords: lincosamide antibiotics, clindamycin, lincosamides, MLS_B resistance

HISTORIA WPROWADZENIA LINKOZAMIDÓW DO LECZNICTWA

Jedną z podstawowych grup leków przeciwbakteryjnych, dzięki którym choroby zakaźne są od wielu lat uleczalne i dzięki którym zniknęły one ze statystyk głównych przyczyn zgonów, stanowią antybiotyki linkozamidowe.

Linkozamidy znalazły się na liście głównych grup leków przeciwbakteryjnych stosunkowo późno (tab. 1). Warto zwrócić uwagę, że leki prekursorowe z wszystkich głównych grup farmakologicznych zostały odkryte wcześniej niż linkozamidy. Fakt ten zatarł się w pamięci pokoleń lekarzy, niektóre bowiem starsze grupy rozwijały się do końca XX wieku, natomiast linkozamidy nie – linkomycyna odkryta w 1963 roku, a jej półsyntetyczna pochodna klindamycyna została opracowana w roku 1966.

Klindamycyna pod każdym względem wykazuje większe zalety niż linkomycyna: ma szerszy zakres działania przeciwbakteryjnego, powoduje mniej działań niepożądanych i cechuje się lepszymi właściwościami farmakokinetycznymi.

Początek grupy linkozamidów był typowy. Podobnie jak wielokrotnie wcześniej, wykorzystano naturalne produkty przemiany materii jednych drobnoustrojów, aby zwalczać inne. Warto wiedzieć, że spośród około 38 000 aktywnych biologicznie związków uzyskanych z mikroorganizmów aż 75% stanowią antybiotyki, które są syntetyzowane głównie przez promieniowce (51% wszystkich antybiotyków), a w dalszej kolejności grzyby (36%) i eubakterie (13%). Historia klindamycyny związana jest z Lincoln, stolicą stanu Nebraska – z tamtejszej gleby pozyskano promieniowca *Streptomyces lincolnensis*. Okazało się, że w procesie fermentacji wytwarza on związek o unikatowej budowie, składający się z niezwyklego aminokwasu – *trans-N*-metylo-4-*n*-L-proliny (kwasu propylohygronowego) – połączonego wiązaniem peptydowym z resztą cukrową (D-galaktopiranozydem). Związek ten uzyskał nazwę „linkomycyna” i w styczniu 1963 roku firma Upjohn rozpoczęła

jego badania kliniczne. Okazało się ponadto, że zdolność syntezy związków o budowie linkozamidowej mają także inne promieniowce poza *S. lincolnensis* – gatunki *S. roseolus*, *S. caelestis* i *Micromonospora halophytica*. Do dziś wyizolowano jeszcze prawie 20 innych naturalnych linkozamidów, ale mają one *in vivo* marginalną aktywność, np. celestycytyna wykazuje zaledwie 5% biologicznej aktywności przeciwbakteryjnej linkomycyny. Te inne naturalne linkozamidy nigdy nie były wykorzystywane w lecznictwie.

Linkomycyna dość szybko straciła swój dominujący status. Wkrótce po jej późnym wprowadzeniu do lecznictwa zaczęto sprawdzać różne modyfikacje jej struktury w celu poprawy działania przeciwbakteryjnego i parametrów farmakokinetycznych. W efekcie powstała półsyntetyczna chlorowana pochodna – klindamycyna, która okazała się najbardziej aktywną spośród jej licznych modyfikacji i jako jedyna upowszechniła się w medycynie, w zasadny sposób zajmując miejsce linkomycyny. Jest to wynik benedyktyńskich prac ukierunkowanych na ulepszenie linkomycyny. Pozostałe pół- i syntetyczne pochodne linkomycyny, których liczbę szacuje się na kilkaset, nie spełniały akceptowalnych kryteriów dla współczynnika skuteczność/bezpieczeństwo i nie trafiły do programów rozwojowo-wdrożeniowych. Klindamycyna była natomiast przysłowiowym strzałem w dziesiątkę. Jej synteza miała miejsce w 1966 roku i została po raz pierwszy ogłoszona przez zespół badaczy z firmy Upjohn – Roberta Birkenmeyera i wsp. – podczas piątej konferencji ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) w tym samym roku. Od roku 1968 klindamycyna jest głównym – żeby nie powiedzieć jedynym – powszechnie stosowanym linkozamidem w lecznictwie. Należy jednak pamiętać, że prekursor klindamycyny – linkomycyna, będąca lekiem o obecnie historycznym znaczeniu z medycznego punktu widzenia – nadal jest dostępna w sprzedaży⁽¹⁻⁴⁾. Wzory strukturalne linkomycyny i klindamycyny przedstawiono na ryc. 1.

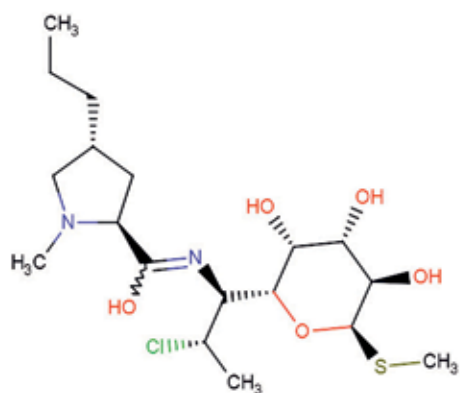
MECHANIZM DZIAŁANIA

Klindamycyna to antybiotyk o działaniu bakteriostatycznym, który w dużych, ale możliwych do osiągnięcia *in vivo* stężeniach może wykazywać właściwości bakteriobójcze. Efekt bakteriobójczy pojawia się jednak z opóźnieniem i jest mniej przewidywalny niż w przypadku grup leków działających generalnie na tej zasadzie, tj. np. antybiotyków β-laktamowych.

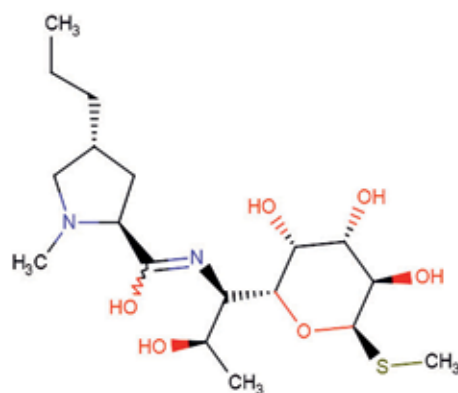
Mechanizm działania klindamycyny polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych przez połączenie z dużą podjednostką rybosomu bakteryjnego – podjednostką 50S. Podjednostka ta składa się z rRNA (złożonego z łańcuchów: 23S i 5S) oraz 34 białek (L1–L34). W II-rzędowej strukturze tej podjednostki można wyróżnić sześć domen, oznaczonych I–VI. Domena I tworzy rybosomalny tunel wyjścia dla powstającego białka. Funkcją tunelu jest ochrona syntetyzowanego na rybosomie białka przed proteolizą. W domenie V zlokalizowane jest centrum aktywne

Antybiotyki beta-laktamowe (penicylina benzylowa = penicylina G)	1929
Sulfonamidy (sulfanilamid)	1935
Antybiotyki polipeptydowe (tyrocydyna, gramicydyna)	1939
Aminoglikozydy (streptomycyna)	1943
Tetracykliny (chlorotetracyklina)	1945
Chloramfenikol	1947
Lipopeptydy (polimyksyna E = kolistyna)	1947
Makrolidy (erytromycyna)	1950
Oksazolidynony (cykloseryna)	1952
Glikopeptydy (wankomycyna)	1953
Streptograminy (brak możliwości ustalenia)	1953
Anzamacyny (ryfamycyna)	1957
Chinolony (kwas nalidyksowy)	1962
Linkozamidy (linkomycyna)	1963

Tab. 1. Historia odkrycia głównych grup leków przeciwbakteryjnych (w nawiasach podano nazwy pierwszych leków z danej grupy)



Wzór klindamycyny.

Źródło: <https://www.drugbank.ca>.

Wzór linkomycyny.

Źródło: <https://www.drugbank.ca>.

Ryc. 1. Wzory strukturalne linkomycyny i klindamycyny

rybosomu – centrum peptydylotransferazy, w którym zachodzi reakcja syntezy wiązań peptydowych. Klindamycyna przyłącza się do łańcucha 23S RNA, a dokładnie wiąże się z nim pomiędzy centrum peptydylotransferazy a rybosomalnym tunelem wyjścia powstającego polipeptydu, co powoduje zmniejszenie elastyczności rybosomu w tym regionie. Uniemożliwia w ten sposób prawidłowy przebieg reakcji katalizowanej przez peptydylotransferazę, czyli wytwarzanie wiązania peptydowego pomiędzy kolejnymi aminokwasami i elongację nowo powstającego łańcucha polipeptydowego. Ponadto przyłączenie klindamycyny prowadzi do oddysocjowania peptydylo-tRNA od rybosomu, co również przerywa syntezę białka. W końcu zaburza też samo formowanie podjednostki 50S rybosomu przez drobnooustroje. Identyfikacja klindamycyny, przyłączając się do podjednostki 50S, działają też inne pod względem budowy chemicznej antybiotyki z grup makrolidów i streptogramin typu B⁽⁵⁻⁸⁾.

Wykazano również, że klindamycyna, nawet w dawkach poniżej minimalnego stężenia hamującego (*minimal inhibitory concentration*, MIC), powoduje zahamowanie syntezy toksyn bakteryjnych. Jest to efekt bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia, ponieważ ogranicza niekorzystny wpływ toksyn na tkanki, zanim jeszcze antybiotyk zablokuje namnażanie bakterii. Wykazano, że klindamycyna może zahamować syntezę m.in. streptolizyn S i M produkowanych przez *Streptococcus pyogenes*, zdecydowanej większości egzotoksyn wytwarzanych przez *Staphylococcus aureus* (np. α-hemolizyny, proteiny A czy proteaz) oraz zewnątrzkomórkowej lipazy wytwarzanej przez *Propionibacterium acnes* i *granulosum*. Zmniejszenie syntezy egzotoksyn powoduje zmniejszenie wirulencji bakterii i w efekcie ułatwia eliminację drobnooustroju przez układ odpornościowy^(9,10). Dodatkowym i interesującym działaniem klindamycyny jest jej działanie immunomodulujące. W stężeniach osiągniętych w ludzkim organizmie klindamycyna pobudza działanie układu immunologicznego: zwiększa chemotaksję neutrofilów, a także nasila wyrzut wolnych rodników tlenowych inaktywujących bakterie przez komórki odpowiedzi

immunologicznej (zjawisko „wybuchu tlenowego”), co jest korzystne w aspekcie wzmocnienia efektu przeciwbakteryjnego. Powoduje również zahamowanie aktywności nukleazowej *S. aureus*, co ułatwia działanie neutrofilów w miejscu zakażenia. Obserwowano ponadto nasilenie fagocytozy przez makrofagi pod wpływem klindamycyny⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

SPEKTRUM DZIAŁANIA I OPORNOŚĆ

Linkozamidy, w tym klindamycyna, to antybiotyki o szerokim spektrum działania wobec ziarenkowców Gram-dodatnich, z wyjątkiem enterokoków. Do bakterii wrażliwych na klindamycynę zalicza się m.in. gatunki: *Streptococcus*, *Staphylococcus* (w tym niektóre szczepy nabytego poza szpitalem gronkowca złocistego opornego na metycylinę – *community-acquired metycillin-resistant Staphylococcus aureus*, CA-MRSA). W przeciwieństwie do tego większość tlenowych bakterii Gram-ujemnych wykazuje naturalną oporność na klindamycynę. Cechą charakterystyczną linkozamidów jest aktywność wobec większości bakterii beztlenowych, zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Wrażliwość wykazują m.in.: *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinomycetes*, około 66% szczepów *Bacteroides fragilis*, około 80% szczepów *Clostridium*, z wyjątkiem *Clostridium difficile*. Klindamycyna działa też przeciwprzywrotniakurowo, np. wobec gatunków takich jak *Pneumocystis* czy *Toxoplasma*. Opornością na ten antybiotyk cechują się natomiast grzyby oraz *Mycobacterium tuberculosis*. W tab. 2 zebrano dane dotyczące wrażliwości wybranych bakterii chorobotwórczych na klindamycynę na podstawie europejskiej bazy danych o wrażliwości drobnooustrojów na leki przeciwnieinfekcyjne EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) z sierpnia 2017 roku.

Oporność bakterii na linkozamidy związana jest na ogół z modyfikacją miejsca docelowego wiązania, działaniem pomp wyrzutu lub inaktywacją enzymatyczną leku. Najczęściej występującym mechanizmem oporności jest modyfikacja miejsca docelowego wiązania, która wynika

Gatunek bakterii	% MIC szczepów wrażliwych	ECOFF (µl/ml)
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie		
<i>Staphylococcus aureus</i> całościowo	Okolo 87%	≤0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	Okolo 99%	≤0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	Okolo 87%	≤0,25
<i>Staphylococcus koagulazoujemne</i>	Okolo 80%	≤0,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Okolo 63%	≤0,25
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Okolo 62%	≤0,25
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Okolo 89%	≤0,25
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Okolo 94%	≤0,5
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Okolo 93%	≤0,5
<i>Streptococcus mitis</i>	Okolo 89%	≤0,5
<i>Streptococcus oralis</i>	Okolo 92%	≤0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Okolo 97%	≤0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Okolo 81%	≤0,25
<i>Streptococcus</i> β-hemolizujący grupy G	Okolo 96%	≤0,5
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie		
<i>Bacteroides fragilis</i>	76–99%	≤4,0

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) – organizacja o zasięgu europejskim, m.in. zbierająca dane dotyczące wrażliwości drobnoustrojów na leki przeciwniektoryjne; **MIC** (*minimal inhibitory concentration*) – najmniejsze stężenie antybiotyku hamujące wzrost drobnoustroju; **ECOFF** (*epidemiological cut-off*) – wartość MIC, która różnicuje dany gatunek drobnoustroju na typy dzikie (MIC ≤ ECOFF) oraz typy z odpornością nabytą (MIC > ECOFF); **MSSA** – *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* – gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę; **MRSA** – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę.

Tab. 2. Wpływ klindamycyny na niektóre bakterie chorobotwórcze na podstawie danych z EUCAST z sierpnia 2017 roku

z obecności genów *ermA* i *ermB* (u *Staphylococcus aureus* czy *Streptococcus pneumoniae*). Geny te kodują metylotransferazy, które z kolei modyfikują łańcuch 23S rRNA większej podjednostki rybosomów. Metylacja 23S rRNA powoduje, że antybiotyki takie jak makrolidy (M), linkozamidy (L) czy streptograminy B (S_B) nie mogą się przyłączyć do miejsca docelowego działania i nie mogą w efekcie zahamować syntezy białek. Oporność w tym mechanizmie może być konstytutywna (typ MLS_Bc), wynikająca z mutacji w genie kodującym metylotransferazę, lub indukcyjna (typ MLS_Bi), w przypadku której stymulacja syntezy metylotransferaz następuje tylko pod wpływem stosowania 14- lub 15-członowych makrolidów, takich jak erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna lub roksytromycyna. Szczególnie problematyczne jest wystąpienie oporności indukcyjnej, gdyż ten jej rodzaj nie jest wykrywany przez rutynowe testy wrażliwości. Istnieją jednak metody pomocne w ustaleniu, czy mamy do czynienia ze szczepem opornym w mechanizmie MLS_Bi – można wykonać test D, polegający na umieszczeniu na pożywce dla bakterii krążków z klindamycyną i erytromycyną w bliskiej odległości i obserwowaniu kształtu obszaru zahamowania wzrostu bakterii – kształt litery D zamiast koła wokół krążka z klindamycyną sugeruje występowanie oporności typu MLS_Bi . Mimo że klindamycyna nie jest induktorem tego mechanizmu oporności, stosowanie jej w leczeniu zakażenia wywołanego przez szczep z mechanizmem indukcyjnym jest obciążone ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego. Dzieje się tak dlatego, że możliwe jest wystąpienie mutacji w genie dla metylotransferazy (np. *erm*), a obecność klindamycyny prowadzi wówczas do selekcji nowo powstałych mutantów

z konstytutywnym mechanizmem oporności MLS_B . W efekcie mimo stwierdzenia początkowej oporności na erytromycynę i wrażliwości na klindamycynę klinicznie obserwuje się oporność na oba te antybiotyki^(15,16).

Według stanowiska Zespołu przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie raportowania mechanizmu oporności MLS_B u ziarenkowców Gram-dodatnich z 3 marca 2014 roku w przypadku wykrycia mechanizmu oporności typu MLS_Bi należy raportować izolat jako oporny na klindamycynę, a wynik badania bakteriologicznego uzupełnić komentarzem: „Wykryto mechanizm MLS_B indukcyjny”. W przypadku wykrycia konstytutywnego mechanizmu oporności MLS_Bc należy raportować izolat jako oporny na klindamycynę, a wynik badania bakteriologicznego uzupełnić komentarzem: „Wykryto mechanizm MLS_B konstytutywny – szczep oporny na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B”. W obawie o wystąpienie oporności typu MLS_Bi część klinicystów rezygnuje ze stosowania klindamycyny, gdy stwierdza się oporność drobnoustroju na erytromycynę, co pozostaje w zgodzie ze stanowiskiem zaprezentowanym przez Zespół ds. oznaczania lekowrażliwości⁽¹⁷⁾.

Drugim mechanizmem oporności na linkozamidy jest mechanizm związany z obecnością pomp wyrzutu. Efektem ich działania jest aktywne usunięcie antybiotyku poza komórkę, zanim ten dotrze do miejsca docelowego wiązania. Białka transportowe usuwające leki z komórek mikroorganizmów tworzą pięć rodzin i wykorzystują do wypompowywania substancji różne źródła energii: gradient pH, gradient jonów Na^+ , hydrolizę ATP. U bakterii Gram-dodatnich często

występuje pompa kodowana przez gen *mefA* o wąskim zakresie substratowym obejmującym makrolidy. W przypadku gronkowców pompy kodowane są także przez gen *msrA* – ich działanie obejmuje makrolidy, azalidy i streptograminy typu B, ale nie linkozamidy (typ oporności MS_B). Istnieją jednak inne geny kodujące pompy wyrzutu odpowiedzialne za naturalną oporność licznych gatunków na linkozamidy – scharakteryzowano je w tab. 3⁽¹⁸⁾.

Trzeci typ oporności na linkozamidy jest związany z wytwarzaniem przez bakterie enzymów rozkładających lub inaktywujących leki tej grupy. Jest to dość rzadki mechanizm oporności w odniesieniu do klindamycyny, który obserwowano u gronkowców, promieniowców i enterokoków pochodzących z materiałów pobranych od ludzi oraz paciorkowców, promieniowców, enterokoków i pałeczek *Lactobacillus* z materiałów pobranych od zwierząt. Enzymatyczna modyfikacja może obejmować fosforylację i nukleotydację grupy hydroksylowej w pozycji 3' linkomycyny oraz w pozycji 4' klindamycyny. Do reakcji tej poza enzymem 3-linkomycyno-4-klindamycyno-O-nukleotydylotransferazą niezbędne są 5-trifosforany poszczególnych nukleozydów (ATP, GTP, UTP, CTP) jako drugi substrat oraz jony Mg²⁺ jako kofaktor. Ten typ oporności nie jest związany z krzyżową opornością na makrolidy czy streptograminy, a zatem szczepy odporne na linkozamidy w mechanizmie inaktywacji enzymatycznej mogą pozostawać wrażliwe na antybiotyki działające poprzez połączenie z podjednostką 50S rRNA. Do genów kodujących enzymy inaktywujące linkozamidy należą m.in. *linA*, *linA'*, *linB*⁽¹⁹⁻²¹⁾. Rozważając problem oporności, należy pamiętać, że pomiędzy linkomycyną i klindamycyną występuje całkowita oporność krzyżowa, a w odniesieniu do makrolidów i streptogramin – oporność częściowa.

POSTACI KLINDAMYCYNY DOSTĘPNE W POLSCE

Na polskim rynku klindamycyna występuje w postaci preparatów do stosowania ogólnoustrojowego (kapsułki: 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg; tabletki powlekane: 300 mg, 600 mg; granulaty do sporządzania syropu 75 mg/5 ml, roztwory do wstrzykiwań i infuzji 150 mg/ml) oraz do stosowania miejscowego (emulsje i płyny na skórę 10 mg/ml, kremy i kremy dopochwowe 20 mg/g, żele 10 mg/g). Dostępne są również żele do stosowania miejscowego w połączeniu z tretynoiną i z nadlenkiem benzoilu,

które są stosowane w leczeniu trądziku pospolitego u osób powyżej 12. roku życia.

Klindamycyna łatwo rozpuszcza się w wodzie i jest niezwykle stabilna chemicznie zarówno w postaci stałej, jak i w roztworach. Jej okres przydatności do spożycia wynosi 1,5–5 lat od daty produkcji w zależności od postaci (roztwory do wstrzykiwań i infuzji – 1,5–2 lat w zależności od producenta; żele, kremy, płyny i emulsje na skórę – 2 lata; tabletki, granulaty do sporządzania syropu – 3 lata; kapsułki – 5 lat).

Roztwory do podania dożylnego należy rozcieńczyć tak, aby stężenie klindamycyny nie przekraczało 12 mg/ml. Tempo infuzji nie powinno przekraczać 30 mg/min, a czas infuzji powinien wynosić od 10 min do godziny. Jednorazowo nie powinno się podawać więcej niż 1200 mg klindamycyny. Do rozcieńczania można używać 5-procentowego roztworu glukozy, 0,9-procentowego roztworu NaCl lub mleczanowego roztworu Ringera. Roztwory po rozcieńczeniu należy jednak zużyć w ciągu 24 godzin, a przechowywać je można w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Gdy roztwór przechowywany jest w temperaturze 2–8°C, klindamycyna może wykryształizować. Kryształy rozpuszczają się w temperaturze pokojowej. We wstrzyknięciu domięśniowym nie można przekraczać jednorazowo dawki 600 mg klindamycyny. Z kolei przygotowany syrop należy spożyć w terminie do 2 tygodni od sporządzenia, choć sam granulaty ma długi termin przydatności (3 lata). W zaleceniach dotyczących sposobu przechowywania klindamycyny w postaciach stałych lub w postaci nierozcieńczonych roztworów producenci zalecają jedynie nieprzekraczanie temperatury 25–30°C oraz w przypadku granulatu chronienie przed światłem i wilgocią. Powyższe informacje na temat rekonstrukcji preparatów, warunków ich przechowywania po rekonstrukcji oraz stabilności rekonstruowanego leku przygotowano na podstawie charakterystyk dostępnych w Polsce produktów leczniczych zawierających klindamycynę⁽²²⁾.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Klindamycyna jest antybiotykiem o korzystnych parametrach farmakokinetycznych. Po podaniu doustnym dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego – w postaci chlorowodoru klindamycyny w formie aktywnej, a w postaci palmitynianu dopiero po wcześniejszej hydrolizie. Obecność pokarmu nie ma istotnego wpływu na

System wyrzutu	Gen	Drobnoustrój	Substraty
LmrB	<i>lmrB</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	Linkomycyna, puromycyna
LmrP	<i>lmrP</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	Makrolidy, linkozamidy, streptograminy
Vga(A-E)	<i>vga(A-E)</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Linkozamidy, streptograminy A
LmrA	<i>lmrA</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	Makrolidy, linkozamidy, streptograminy, chloramfenikol
Lsa	<i>lsa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	Linkozamidy, streptograminy A
LsaB	<i>lsaB</i>	<i>Staphylococcus sciuri</i>	Klindamycyna

Tab. 3. Geny kodujące pompy wyrzutu dla klindamycyny

stopień wchłaniania, choć spożycie leku łącznie z pokarmem może wydłużyć czas, po którym stężenie klindamycyny w surowicy osiąga wartość maksymalną (T_{max}). Lek w bardzo niewielkim stopniu przenika przez barierę krew–mózg, nawet w warunkach stanu zapalnego, za to wykazuje dobrą dystrybucję do innych tkanek i narządów, w tym kości. Przenika też przez barierę łożyskową. Dane dotyczące jego eliminacji do mleka kobiecego są ograniczone ze względu na brak dokładnej informacji dotyczącej ekspozycji matki na lek (dawka, droga podania, czas stosowania). Na podstawie tych ograniczonych danych należy uznać, że ekspozycja na klindamycynę niemowlęcia karmionego mlekiem matki ma istotne znaczenie i może spowodować wystąpienie u niego działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego. Klindamycyna w ponad 90% jest metabolizowana w wątrobie przy udziale enzymów kompleksu cytochromu P450, głównie izoformy CYP3A4 oraz – w mniejszym stopniu – izoformy CYP3A5. Produktami przemian klindamycyny są metabolity: sulfotlenek klindamycyny (produkt główny) oraz *N*-desmetyloklindamycyna (produkt poboczny), które następnie są wydalane z żółcią oraz moczem, odpowiednio w 2/3 i w 1/3. Sam antybiotyk nie osiąga w drogach moczowych stężeń terapeutycznych. U chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek i/lub wątroby oraz u noworodków klirens klindamycyny może być zmniejszony. W przypadku zaawansowanej niewydolności wątroby wskazana jest zmiana dawkowania klindamycyny (zwiększenie odstępu czasowego pomiędzy dawkami, np. z 8 do 12 godzin, lub ewentualnie zmniejszenie dawki leku). U chorych z niewydolnością nerek ani u chorych w podeszłym wieku nie trzeba modyfikować dawki⁽²²⁾ (tab. 4).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Klindamycyna to antybiotyk na ogół dobrze tolerowany i bezpieczny. Podczas jej stosowania dochodzi najczęściej do dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza biegunki poantybiotykowej. Według różnych źródeł występuje ona u 2–20% chorych leczonych klindamycyną i może się pojawić w czasie terapii lub nawet po jej zakończeniu (do 2 miesięcy). Przyczyną biegunki poantybiotykowej jest przede wszystkim zaburzenie naturalnej mikroflory jelitowej. W przypadku wystąpienia biegunki trzeba jednak zawsze pamiętać, że klindamycyna silnie selekcjonuje szczepy *Clostridium difficile*, bakterii całkowicie niewrażliwej na działanie tego antybiotyku. Nadmierny wzrost tego drobnoustroju w jelitach przyczynia się do rozwoju choroby związanej z *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile-associated disease*, CDAD) w jej różnych postaciach klinicznych, czyli o nieciężkim i ciężkim przebiegu. Przebieg kliniczny CDAD może być łagodny i objawiać się samoograniczającą się biegunką. W takim przypadku postępowanie można zredukować do odstawienia leku, który przyczynił się do jej rozwoju. Gdy konieczna jest kontynuacja leczenia zakażenia pierwotnego, należy zamienić

przeciwniektyczny lek sprawczy na lek z grupy o niskim potencjale selekcjonowania *C. difficile*. Do takich leków należą: aminoglikozydy, cefalosporyny I generacji, kloksacylina, metronidazol, nitrofurantoina, penicyliny naturalne, ryfampicyna, tetracyklina, wankomycyna. Najczęściej występująca postać CDAD to biegunka z kurczowymi bólami brzucha, nieznacznie podwyższona temperatura ciała i leukocytoza. CDAD może jednak także przybrać postać o bardzo ciężkim przebiegu i doprowadzić nawet do zgonu chorego. W 25% przypadków ciężkiego przebiegu dochodzi do rzekomobłoniastego zapalenia jelit, które objawia się: ciężką wodnisto-słuzową biegunką, gorączką, kurczowym bólem brzucha w dolnych kwadrantach, odwodnieniem, zaburzeniami elektrolitowymi, leukocytozą lub leukopenią z przesunięciem w lewo. Cechą charakterystyczną jest pojawienie się w jelicie grubym tzw. błon rzekomych, widocznych w badaniu endoskopowym, w którym stwierdza się obecność charakterystycznych szarozółtych, żółtawozłocistych lub miodowych tarczek o średnicy od kilku milimetrów do 2 cm, pokrywających błonę słuzową odbytnicy, dalszego odcinka esicy lub – u 30% chorych – wyłącznie prawej połowy okrężnicy. Potwierdzeniem CDAD jest stwierdzenie w kale toksynotwórczych szczepów *C. difficile* oraz toksyn A i B produkowanych przez tę bakterię. Wynik badania wytwarzania toksyn uzyskuje się szybko, w ciągu kilku godzin, natomiast na wynik posiewu trzeba poczekać 1–5 dni. U chorych z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem CDAD należy jak najszybciej odstawić lek przyczynowy i wdrożyć terapię eliminującą *C. difficile*: metronidazol, wankomycynę lub fidaksomycynę. W ciężkim przebiegu zaleca się wankomycynę, natomiast w bardzo ciężkim

Parametr farmakokinetyczny	Wartość
Wchłanianie z przewodu pokarmowego	Okolo 90%
Biodostępność po podaniu <i>p.o.</i>	Okolo 90%
T_{max}	Po podaniu doustnym: okolo 45–60 min Po podaniu domięśniowym: 1–3 h
C_{max}	Okolo 2,5 µg/ml (150 mg <i>p.o.</i>)
V_d	1,1 l/kg
Wiązanie z białkami osocza	88–94%
$T_{1/2}$	Wcześniejsi: 8,7 h Noworodki urodzone o czasie: 3,6 h Niemowlęta: 3 h Dzieci: 2,5 h Dorośli: 3 h Osoby starsze: 3–5 h
Metabolizm wątrobowy	90%
Wydalanie	Przez nerki: okolo 33% w postaci metabolitów Z żółcią: okolo 67% w postaci metabolitów

T_{max} – czas, po którym stężenie klindamycyny w surowicy osiąga wartość maksymalną; C_{max} – maksymalne stężenie klindamycyny we krwi po podaniu dawki przedstawionej w nawiasie *p.o.*; V_d – objętość dystrybucji; $T_{1/2}$ – okres półtrwania.

Tab. 4. Wartości parametrów farmakokinetycznych dla klindamycyny

– wankomycynę i metronidazol łącznie. Terapia trwa na ogół 10 dni. Jednocześnie należy pamiętać o utrzymaniu leczenia pierwotnej infekcji jednym z antybiotyków cechujących się niskim ryzykiem wywołania CDAD^(23–25).

Ze stosowaniem klindamycyny wiąże się ponadto ryzyko wystąpienia innych działań niepożądanych, które zestawiono w tab. 5, opracowanej na podstawie danych z bazy EudraVigilance z sierpnia 2017 roku oraz charakterystyk produktów leczniczych⁽²²⁾. Dane z EudraVigilance uzyskano za pośrednictwem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Zgłoszenia do EudraVigilance są redagowane przez osobę zgłaszającą w niewystandaryzowany sposób, stąd niejednokrotnie ta sama dolegliwość jest różnorodnie opisywana. Na potrzeby niniejszego zestawienia zgrupowano zgłoszenia opisujące tę samą dolegliwość pod jedną nazwą (często bardziej ogólną), np. pod działaniem niepożądanym „ból brzucha” znalazły się takie dolegliwości, jak: ból brzucha, dyskomfort w okolicy brzucha, ból górnych partii brzucha, ból dolnej partii brzucha, wrażliwość brzucha, ból żołądkowo-jelitowy; pod pojęciem „anemia” znalazły się zaś takie zgłoszenia, jak: anemia, anemia aplastyczna, anemia hemolityczna, anemia megaloblastyczna, anemia pooperacyjna, anemia noworodkowa, anemia z niedoboru żelaza, anemia normobarwliwa, obniżone stężenie hemoglobiny.

W tab. 5 nie zostały ujęte wszystkie zgłoszone podejrzenia działań niepożądanych, a jedynie te, które pojawiły się w bazie w największej liczbie. Należy też pamiętać, że do bazy europejskiej przekazywane były jedynie zgłoszenia opisane jako ciężkie. W listopadzie 2017 roku nastąpiła zmiana w sposobie raportowania i do bazy EudraVigilance przekazywane są wszystkie (ciężkie i nieciężkie) zgłoszenia podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych.

Warto zauważyć, że w załączonej tabeli liczby zgłoszeń z terenu Polski są niewielkie w porównaniu z sumaryczną liczbą zgłoszeń z innych krajów. Może to wynikać z wielu czynników. Przede wszystkim przyczyną może być niezgłaszanie podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych zarówno przez lekarzy i innych fachowych przedstawicieli zawodów medycznych, jak i przez samych pacjentów. Ci ostatni mają uprawnienia do zgłaszania podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego dopiero od listopada 2013 roku i z danych wynika, że liczba zgłoszeń od pacjentów wzrasta z każdym rokiem od momentu pojawienia się takiego umocowania prawnego. Jednocześnie trzeba przypomnieć, że sam fakt pojawienia się danego działania na liście nie jest równoznaczny ze stwierdzeniem związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem danego leku a konkretnym działaniem niepożądanym. Co za tym idzie, dane liczbowe z tab. 5 należy interpretować ostrożnie.

Klindamycyna zaliczana jest do leków, które w razie konieczności można bezpiecznie stosować u kobiet w ciąży, gdyż zarówno badania na zwierzętach, jak i dotychczasowe obserwacje kliniczne nie wykazały jej negatywnego wpływu na płód. Powinno się natomiast unikać jej przyjmowania

w okresie karmienia piersią ze względu na niezerowe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego u niemowląt.

INTERAKCJE

Zasadniczo istotne klinicznie interakcje lekowe wymuszają w części przypadków zakaz stosowania określonych połączeń leków, a w części mogą wymagać modyfikacji dawek łączonych leków lub ścisłego nadzoru nad terapią.

Klindamycyna cechuje się niewielką liczbą istotnych klinicznie interakcji. Ze względu na antagonizm działania o nie do końca jasnym mechanizmie, stwierdzony w badaniach *in vitro*, nie powinno się stosować jednocześnie klindamycyny i antybiotyków makrolidowych. Jest to niewskazane również z powodu ogólnej zasady nielączenia leków o identycznym mechanizmie działania. Należy unikać łączenia systemowo stosowanych leków przeciwbakteryjnych, w tym także klindamycyny, z preparatem BCG do podawania dopęcherzowego w leczeniu raka tego narządu ze względu na możliwe osłabienie działania tego immunomodulatora. Nie należy łączyć systemowo stosowanych leków przeciwbakteryjnych, w tym klindamycyny, ze szczepionką przeciw cholerze; szczepienie takie można wykonać dopiero 14 dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Podobne ograniczenie dotyczy żywej atenuowanej szczepionki przeciw durowi brzuszemu, którą musi oddzielać co najmniej 3-dniowa przerwa od systemowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

W przypadku wymienionych poniżej interakcji klindamycyny konieczne jest ściśle monitorowanie pacjentów eksponowanych. Immunogenność szczepienia BCG może być osłabiona w trakcie ogólnoustrojowej antybiotykoterapii, w tym także klindamycyną. Klindamycyna nasila działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe powodujących reakcje na poziomie płytki nerwowo-mięśniowej. Klinicznie potwierdzono to dla pankuronium i sukcynylocholino, a ze względu na podobieństwo działania należy się spodziewać takiej interakcji także z innymi niepolaryzującymi lekami, czyli atrakurium, cisatrakurium, miwakurium, rokuronium i wekuronium. Działanie klindamycyny może zostać osłabione przez jednoczesne stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A4 (dziurawca zwyczajnego, enzalutamidu, fenobarbitalu, fenytoiny, fosfenytoiny, karbamazepiny, mitotanu, prymidonu, ryfabutyny, ryfampicyny). Klindamycyna istotnie obniża stężenie aktywnego metabolitu mykofenolanów, czyli kwasu mykofenolowego, prawdopodobnie z powodu jego upośledzonego krążenia wątrobowo-jelitowego. Powoduje to zmniejszenie skuteczności immunosupresji. Zawarty w probiotykach *Lactobacillus* wykazuje wrażliwość na liczne leki przeciwbakteryjne, w tym na klindamycynę. Jej wchłanianie z przewodu pokarmowego zmniejszają preparaty zawierające kaolin, co ma znaczenie teoretyczne ze względu na brak na polskim rynku kaolinowo-pektynowych preparatów przeciwbiegunkowych. Zestawienie istotnych klinicznie interakcji klindamycyny zawarto w tab. 6.

Rodzaj zaburzeń	Działanie niepożądane	Częstość	Liczba zgłoszeń do bazy EUDRA*
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból brzucha Biegunka CDAD Rzekomobloniaste zapalenie jelit Nudności Wymioty Owrzodzenie przełyku Zapalenie błony śluzowej przełyku Zapalenie okrężnicy	Niezbyt często Często b.d. Często Niezbyt często Niezbyt często b.d. b.d. b.d.	29/446 30/806 11/307 4/227 15/307 10/246 0/41 2/64 0/86
Zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby Żółtaczka	Często b.d.	4/107 2/86
Zaburzenia hematologiczne	Przemijająca eozynofilia Agranulocytoza Przemijająca neutropenia Trombocytopenia Leukopenia Anemia	Często b.d. b.d. b.d. b.d. b.d.	0/120 1/104 2/94 1/127 2/70 2/140
Zaburzenia ze strony układu immunologicznego i reakcje skórne	Wstrząs anafilaktyczny Nadwrażliwość Reakcje anafilaktoidalne/anafilaktyczne	b.d. b.d. Rzadko	3/110 3/343 0/86
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowo-plamista Pokrzywka Rumień wysiękowy wielopostaciowy Świąd Rumień Zespół Stevensa–Johnsona TEN Zespół DRESS Wysypka grudkowo-plamista Ostra uogólniona osutka krostkowa Wysypka krostkowa Obrzęk naczynioruchowy Złuszczające zapalenie skóry Pęcherzowe zapalenie skóry Wysypka odropodobna	Często Niezbyt często Rzadko Rzadko Rzadko b.d. b.d. b.d. b.d. b.d. b.d. b.d. b.d. b.d. b.d. b.d. b.d. b.d.	9/360 13/355 2/57 2/590 9/347 1/117 0/97 0/95 9/360 0/229 1/92 2/106 1/61 0/21 0/49
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Hipotensja Zakrzepowe zapalenie żył Zatrzymanie akcji serca Arytmia	Niezbyt często (po zbyt szybkim podaniu <i>i.v.</i>) Często (po podaniu <i>i.v.</i>) Niezbyt często (po zbyt szybkim podaniu <i>i.v.</i>) b.d.	2/139 0/21 0/31 3/75
Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego	Metaliczny smak w ustach	Niezbyt często (po podaniu <i>i.v.</i>)	5/163
Zaburzenia ze strony układu moczowo-płciowego	Proteinuria Zapalenie pochwy/sromu	b.d. b.d.	1/7 1/28
Zaburzenia ze strony nerek	Niewydolność nerek	Rzadko	2/280
Zaburzenia ze strony układu ruchu	Zapalenie wielostawowe Zapalenie/ból stawów	Rzadko b.d.	0/13 0/107
Zaburzenia ze strony układu oddechowego	Duszność Niewydolność oddechowa	b.d. b.d.	12/232 3/84
Reakcje w miejscu podania (po podaniu <i>i.m.</i>)	Ropień, ból Podrażnienie, stwardnienie	Niezbyt często b.d.	0/11 0/24

* Liczba zgłoszeń do europejskiej Bazy EudraVigilance: z terenu Polski/ogółem od 2001 roku; łączna liczba zgłoszeń z Polski wynosiła 170, natomiast z całej Unii Europejskiej – 3204. **b.d.** – brak wystarczających danych liczbowych; **często** – u 1/100–1/10 chorych przyjmujących lek; **niezbyt często** – u 1/1000–1/100 chorych przyjmujących lek; **rzadko** – u 1/10 000–1/1000 chorych przyjmujących lek; **CDAD** (*Clostridium difficile*-associated disease) – choroba związana z *Clostridium difficile*; **TEN** (*toxic epidermal necrolysis*) – toksyczna nekroliza naskórka, **DRESS** (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) – wysypka polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi.

Lek wchodzący w interakcję	Kategoria	Uwagi
Erytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe	Unikać połączenia	Klindamycyna może zmniejszać skuteczność erytromycyny; erytromycyna może indukować oporność typu MLS _B i
BCG w podaniu dopęcherzowym	Unikać połączenia	Klindamycyna może zmniejszać skuteczność terapii BCG
Szczepionka przeciwko cholercie	Unikać połączenia	Klindamycyna może zmniejszać skuteczność szczepionki
Szczepionka przeciw durowi brzuszemu	Unikać połączenia	Klindamycyna może zmniejszać skuteczność szczepionki zawierającej żywe atenuowane szczepki Ty21a
Szczepionka BCG	Monitorować terapię	Klindamycyna może zmniejszać skuteczność szczepionki
Leki blokujące płytkę nerwowo-mięśniową (związujące)	Monitorować terapię	Klindamycyna może zwiększać siłę działania/wydłużać działanie leków związujących mięśnie szkieletowe
Silne induktory enzymu CYP3A4	Monitorować terapię	Skuteczność klindamycyny może być zmniejszona
Mykofenolan	Monitorować terapię	Zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu mykofenolanu – kwasu mykofenolowego – i przez to skuteczności immunosupresji
Preparaty zawierające <i>Lactobacillus</i>	Monitorować terapię	Klindamycyna może zmniejszać skuteczność preparatów zawierających <i>Lactobacillus</i>
Kaolin	Modyfikacja terapii	Kaolin może zmniejszać wchłanianie klindamycyny

Tab. 6. Interakcje klindamycyny wg Lexicomp Drug Interaction w bazie UpToDate w 2017 roku

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Klindamycyna jest stosowana w profilaktyce i leczeniu zakażeń, co opisano poniżej. Doustna dawka klindamycyny u dorosłych zależy od wskazania i wynosi 150–450 mg co 6–8 godzin. W przypadku podania dożylnego i domięśniowego dawka waha się od 600 do 2700 mg/dobę w 2–4 dawkach podzielonych, choć w sytuacji bardzo groźnych, zagrażających życiu zakażeń dawka dożylna może wynieść nawet 4800 mg/dobę. U dzieci dawka doustna wynosi 8–40 mg/kg masy ciała/dobę w 3–4 dawkach podzielonych, dawka dożylna i domięśniowa wynosi zaś 15–40 mg/kg masy ciała/dobę w 3–4 dawkach podzielonych.

Klindamycyna w profilaktyce chirurgicznej

Klindamycyna jest lekiem zalecanym w uzasadnionej profilaktyce chirurgicznej, czyli profilaktyce zakażeń miejsca operowanego w określonych typach operacji. Taka pozycja leku w tym wskazaniu jest ściśle określona w wytycznych *Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery*, wydanych pierwotnie w drodze konsensusu przez towarzystwa:

- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP);
 - Infectious Diseases Society of America (IDSA);
 - Surgical Infection Society (SIS);
 - Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA).
- Obecnie obowiązuje zaktualizowana wersja tych zaleceń z 2013 roku. Wytyczne odnośnie do profilaktyki chirurgicznej znajdują się także w polskim dokumencie *Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej*, wydanym

w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA) w 2011 roku^(26,27).

Według tych zgodnych rekomendacji na 30–60 minut przed nacięciem skóry klindamycynę należy zastosować wyłącznie dożylnie jako lek alternatywny w wypadku nadwrażliwości na antybiotyki β-laktamowe lub jako możliwy lek początkowy w przypadku udokumentowania/potwierdzenia kolonizacji przez MRSA. Klindamycyna może być też zastosowana jako lek początkowy w profilaktyce w operacjach z dojściem od strony błony śluzowej jamy ustnej ze względu na występujący tam ekosystem złożony z bakterii tlenowych i beztlenowych. Dla skuteczności profilaktyki najważniejsze jest podanie dawki wyprzedzającej, a stosowanie leku w profilaktyce chirurgicznej nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny po operacji. Schemat dawkowania klindamycyny w tym wskazaniu przedstawiono w tab. 7.

Klindamycyna w profilaktyce okołoporodowej

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) zaleca klindamycynę w przypadku stwierdzenia kolonizacji dróg rodnych matki paciorkowcami GBS lub w przypadku nieznanego statusu matki pod tym względem w czasie porodu w celu profilaktyki zakażenia dziecka (dokument *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków z 2008 roku*). Jest ona stosowana w razie nadwrażliwości na antybiotyki β-laktamowe w wypadku szczepień bez fenotypu oporności MLS_B. Rekomendacja PTGiP

Dawka u dorosłych	Dawka u dzieci	Czas, po którym należy podać następną dawkę śródoperacyjną
600–900 mg, wlew i.v. z szybkością 300 mg/10 min	U dzieci >10 kg: 3–6 mg/kg; u dzieci <10 kg: dawka nie powinna być mniejsza niż 37,5 mg	3–6 h

Tab. 7. Dawkowanie klindamycyny w profilaktyce chirurgicznej

Sytuacja	Lek	Dawkowanie
Nadwrażliwość na antybiotyki β-laktamowe	Klindamycyna	900 mg i.v. co 8 h od przyjęcia do szpitala do zakończenia porodu

Tab. 8. Dawkowanie klindamycyny w profilaktyce zakażenia GBS u noworodka

jest zgodna z zaleceniami American College of Obstetricians and Gynecologists *Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns* z 2003 roku oraz wytycznymi Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *Prevention of perinatal group B streptococcal disease*, których aktualna wersja pochodzi z 2010 roku.

Klindamycynę należy podawać rodzącej dożylnie od momentu przyjęcia do szpitala do zakończenia porodu. Schemat dawkowania klindamycyny w tym wskazaniu przedstawiono w tab. 8^(28–30).

Klindamycyna w profilaktyce medycznej

Klindamycyna jest lekiem zalecanym w uzasadnionej profilaktyce infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) w przypadku nadwrażliwości na antybiotyki β-laktamowe. Rekomendacja taka powtarza się w kolejnych zaleceniach European Society of Cardiology (ESC), przyjętych w całości przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). Obecnie obowiązują *Wytyczne ESC dotyczące leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza* z 2015 roku, według których klindamycynę należy podawać doustnie lub dożylnie na 30–60 minut przed zabiegami stomatologicznymi wysokiego ryzyka u osób z grup wysokiego ryzyka IZW. Schemat dawkowania klindamycyny przedstawiono w tab. 9⁽³¹⁾.

Lecnicze zastosowania klindamycyny

Klindamycynę stosuje się leczniczo w różnych zespołach klinicznych wywołanych przez bakterie wrażliwe na ten antybiotyk. Nie jest łatwo ściśle sprecyzować pozycję leku przeciwbakteryjnego w strategii leczenia określonych zespołów klinicznych, czyli wyznaczyć mu miejsce w terapii początkowej lub alternatywnej na etapie leczenia empirycznego, a nawet celowanego. Wynika to z nakładania się zakresów działania przeciwdrobnoustrojowego i skuteczności klinicznej różnych leków przeciwbakteryjnych oraz różniących się czasami w tym względzie rekomendacji różnych gremiów naukowych. Dokonując pewnego uogólnienia, można stwierdzić, że w przypadku

Sytuacja	Lek	Pojedyncza dawka 30–60 min przed zabiegiem	
		Dorośli	Dzieci
Nadwrażliwość na antybiotyki β-laktamowe	Klindamycyna	600 mg p.o. lub i.v.	20 mg/kg m.c. p.o. lub i.v.

Tab. 9. Dawkowanie klindamycyny w profilaktyce infekcyjnego zapalenia wsierdza

wrażliwych drobnoustrojów klindamycyna zajmuje często miejsce leku alternatywnego, gdy nie można zastosować początkowych leków dla danej choroby. Rekomendowanie jej zastosowania jako leku z wyboru wynika z jej szczególnych atutów. Należą do nich: hamowanie syntezy toksyn bakteryjnych (wówczas klindamycynę łączy się do początkowego leku bakteriobójczego), dobra dystrybucja do kości, co przesuwają ją w kolejności do pierwszej linii w leczeniu celowanym niektórych zakażeń ortopedycznych i z zakresu obszaru czaszkowo-szczękowo-twarzowego, oraz aktywność przeciw MRSA (wtedy również klindamycyna jest możliwym lekiem pierwszego wyboru). Poniżej przedstawiono listę wskazań do stosowania klindamycyny z próbą określenia jej pozycji w określonych zespołach klinicznych wraz z referencyjnymi źródłami rekomendacji:

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym także zachyłkowe zapalenie płuc – według wytycznych European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) i European Respiratory Society (ERS) z 2011 roku *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections* oraz wytycznych NPOA z 2016 roku *Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego*. Klindamycynę można stosować w tym wskazaniu jako leczenie celowane w przypadku zakażenia wywołanego przez bakterie beztlenujące oraz *Staphylococcus aureus*, a w zachyłkowym zapaleniu płuc lek ten stanowi możliwe początkowe leczenie empiryczne. Można też stosować klindamycynę jako lek uzupełniający w leczeniu ropniaka płuc i ropniaka opłucnej. Wrażliwość *Streptococcus pneumoniae* na klindamycynę według danych polskich wynosi około 70%^(32,33).
- Zakażenia ucha środkowego, gardła i zatok przynosowych wywołane przez *Staphylococcus aureus*, paciorkowce i beztlenujące – według wytycznych IDSA z 2012 roku *IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults* i *Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America* oraz wytycznych NPOA z 2016 roku *Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego*. W tym wskazaniu klindamycyna stanowi leczenie drugiego wyboru – w przypadku nadwrażliwości na antybiotyki β-laktamowe oraz – zwłaszcza – w nawrocie paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków o nieznannej przyczynie^(32,34,35).
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* i beztlenujące, w tym także zakażenia w przebiegu stopy cukrzycowej i zakażenia martwicze – według rekomendacji NPOA z 2012 roku *Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich*, IDSA z 2012 oraz 2014 roku *2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections* oraz *Prac-*

tice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Stosowanie klindamycyny jest w tym wskazaniu możliwym leczeniem pierwszego wyboru. Dołączenie klindamycyny do antybiotyków β -laktamowych ma na celu zmniejszenie syntezy toksyn bakteryjnych i ochronę przed martwiczym przebiegiem zakażenia⁽³⁶⁻³⁸⁾.

- Zakażenia kości i stawów wywołane przez *Staphylococcus aureus*, gronkowce koagulazoujemne i beztlenowce według wytycznych NPOA z 2013 roku *Profilaktyka, diagnostyka i terapia zakażeń w ortopedii*, IDSA z 2013 i 2015 roku *Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America* oraz 2015 *Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults*. Klindamycyna powinna być stosowana w leczeniu celowanym, przy czym jej walorami są duża biodostępność i dobra dystrybucja do kości, co umożliwia jej sekwencyjne zastosowanie (w początkowym okresie dożylnie, a następnie doustnie)⁽³⁹⁻⁴¹⁾.
- Zakażenia okołozębowe i jamy ustnej wywołane przez beztlenowce – według wytycznych Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé z 2012 roku *Prescription of antibiotics for oral and dental care*. Klindamycyna stanowi jeden z możliwych leków pierwszego wyboru w zakażeniach stomatologicznych z wyłączeniem zapalenia przyzębia i zębopochodnego ostrego zapalenia zatoki szczękowej⁽⁴²⁾.
- Zapalenie wsierdza wywołane przez *Staphylococcus aureus*, paciorkowce i beztlenowce – według rekomendacji ESC z 2015 roku *Wytyczne ESC dotyczące leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza*. Klindamycyna w dużych dawkach stanowi leczenie drugiego wyboru w przypadku etiologii gronkowcowej⁽³¹⁾.
- Zakażenia wewnątrzbrzuszne i w ginekologii, głównie wywołane przez beztlenowce, w tym zapalenie otrzewnej – według rekomendacji IDSA z 2010 roku *Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America* oraz NPOA z 2014 roku *Wtórne zapalenie otrzewne. Rekomendacje stosowania antybiotyków*. Ze względu na narastającą oporność beztlenowców na klindamycynę i brak polskich danych weryfikujących częstość jej występowania stosowanie tego antybiotyku w zapaleniu otrzewnej jest dyskusyjne i nie powinien być on podawany w ciężkich zakażeniach^(43,44).
- Płonica (zakażenie o etiologii *Streptococcus pyogenes* z grupy A) – klindamycyna stanowi możliwe leczenie drugiego wyboru w przypadku nadwrażliwości na antybiotyki β -laktamowe. W przypadku bakteriemii lub zespołu wstrząsu toksycznego należy podawać ją łącznie z antybiotykami β -laktamowymi w celu ograniczenia syntezy toksyn bakteryjnych⁽³⁵⁾.

Rzadsze, niezarejestrowane w Polsce wskazania do zastosowania klindamycyny (wskazania *off-label*) obejmują następujące przypadki:

- Wąglik – według wytycznych amerykańskiej agencji CDC z 2014 roku *Pediatric anthrax clinical management* oraz *Centers for Disease Control and Prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults*:
 - w profilaktyce poekspozycyjnej – w tym wskazaniu klindamycyna zarówno u dorosłych, jak i u dzieci jest lekiem drugiego wyboru;
 - w leczeniu – w zależności od postaci klinicznej klindamycyna ma różny status w tym wskazaniu. W postaci ogólnoustrojowej z podejrzeniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) jest składnikiem schematu co najmniej trójlekowego (każdy lek musi wykazywać aktywność wobec *Bacillus anthracis*), który zawiera przynajmniej jeden antybiotyk bakteriobójczy, minimum jeden inhibitor syntezy białek oraz co najmniej jeden o dobrej penetracji do ośrodkowego układu nerwowego. W tej postaci choroby klindamycyna jako inhibitor syntezy białek jest lekiem drugiego wyboru po linezolidzie u dorosłych i dzieci. W postaci ogólnoustrojowej z wykluczonym ZOMR schemat leczenia zawiera przynajmniej dwa leki – minimum jeden bakteriobójczy i co najmniej jeden inhibitor syntezy białek. W tej postaci choroby klindamycyna i linezolid zajmują równoważną pozycję jako leki bakteriostatyczne pierwszego wyboru u dorosłych, natomiast u dzieci lekiem pierwszego wyboru jest tylko klindamycyna. Z kolei w postaci skórnej, gdzie wystarczająca jest monoterapia, klindamycyna stanowi leczenie drugiego wyboru^(45,46).
- Babeszjoza, choroba odkleszczowa wywoływana przez pierwotniaki *Babesia* spp. – według wytycznych IDSA. Terapia klindamycyną to terapia pierwszego wyboru w postaci ciężkiej (preferowana droga dożylna) oraz jedna z możliwych opcji pierwszego wyboru w postaci o łagodnym przebiegu⁽⁴⁷⁾.
- Malaria – według dwóch źródeł rekomendacji: Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) z 2015 roku *Guidelines for the treatment of malaria, third edition* oraz CDC z 2013 roku *Treatment of malaria: guidelines for clinicians*:
 - w postaci niepowikłanej wywołanej przez *Plasmodium falciparum* lub zarodźce niezidentyfikowane na terenach, na których występuje oporność zarodźców na chlorochinę – leczenie pierwszego wyboru w pierwszym trymestrze ciąży oraz możliwe leczenie pierwszego wyboru w pozostałych grupach dorosłych i dzieci;
 - o ciężkim przebiegu – możliwa opcja pierwszego wyboru we wszystkich rejonach świata (z glukonianem chinidyny)^(48,49).
- Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* u chorych HIV-dodatnich – według wytycznych Zespołu Ekspertów powołanego przez Amerykańskie Ministerstwo Zdrowia (United States Department of Health and Human Services, HHS) z 2017 oraz 2013 roku *Guide-*

Wskazanie	Dawka
Profilaktyka chirurgiczna	<i>i.v.</i> 3–6 mg/kg m.c.
Profilaktyka IZW	<i>p.o.</i> , <i>i.v.</i> 20 mg/kg m.c. 30–60 min przed zabiegiem
Zapalenie płuc	<i>i.v.</i> , <i>p.o.</i> 30–40 mg/kg m.c./dobę w 3–4 dawkach podzielonych przez 7–21 dni
Ostre bakteryjne zapalenie zatok przynosowych	<i>p.o.</i> 30–40 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 10–14 dni
Ostre zapalenie ucha środkowego	<i>p.o.</i> 30–40 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 5–10 dni
Bakteryjne zapalenie gardła wywołane przez paciorkowce grupy A	Faza ostra leczenia u osób z alergią na penicylinę: <i>p.o.</i> 21 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 10 dni Nosicielstwo: <i>p.o.</i> 20–30 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 10 dni
Zapalenie kości – MRSA	<i>i.v.</i> , <i>p.o.</i> 10–13 mg/kg m.c./dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych przez minimum 4–6 tygodni
Zakażenie stawów wywołane przez MRSA	<i>i.v.</i> , <i>p.o.</i> 30–40 mg/kg m.c./dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych przez 3–4 tygodnie
Zakażenie okołozębowe i jamy ustnej (beztenowce)	<i>p.o.</i> 25 mg/kg m.c./dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych przez 7 dni
Zakażenie skóry i tkanek miękkich – MSSA	<i>p.o.</i> 25–30 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 7–14 dni <i>i.v.</i> 25–40 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 7–14 dni
Zakażenie skóry i tkanek miękkich – MRSA	<i>p.o.</i> 30–40 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 7–14 dni <i>i.v.</i> 25–40 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 7–14 dni
Martwicze zakażenie skóry i tkanek miękkich	<i>i.v.</i> 30–40 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych (w połączeniu z cefotaksymem albo z penicyliną w terapii infekcji paciorkowcami grupy A lub <i>Clostridium</i>)
Paciorkowcowe infekcje skóry	<i>i.v.</i> 30–40 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych
Liszajec zakaźny	<i>p.o.</i> 20 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 7 dni
IZW – MSSA i MRSA	<i>i.v.</i> 40 mg/kg/dobę w 3 dawkach
Wąglik: Profilaktyka poekspozycyjna Postać skórna – leczenie Postać ogólnoustrojowa – leczenie	<i>p.o.</i> 30 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 60 dni <i>p.o.</i> 30 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych przez 7–10 dni (po infekcji naturalnej) lub 60 dni (po infekcji wąglikiem użytym jako broń biologiczna) <i>i.v.</i> 40 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych (w skojarzeniu z antybiotykiem bakteriobójczym: fluorochinolonem lub penicyliną G; w przypadku podejrzenia ZOMR – z dwoma antybiotykami bakteriobójczymi) przez minimum 2 tygodnie – maksymalnie 900 mg/dawkę
Babeszoza	<i>p.o.</i> 21–40 mg/kg m.c./dobę w 3–4 dawkach podzielonych przez 7–10 dni (z chininą)
Malaria, przebieg ciężki	<i>i.v.</i> 10 mg/kg m.c. (dawka nasycająca) – kontynuacja: 15 mg/kg m.c. w 3 dawkach podzielonych (łącznie z glukonianem chinidyny) przez 7 dni (jak najszybciej przejść na postać doustną)
Malaria, niepowikłana	<i>p.o.</i> 10 mg/kg m.c. w 2 dawkach podzielonych przez 7 dni (z chininą)
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> u chorych HIV-dodatnich (tylko młodzież, brak danych dla dzieci)	Młodzież – dawkowanie jak u dorosłych
Zapalenie mózgu wywołane przez <i>Toxoplasma gondii</i> u dzieci HIV-dodatnich	Leczenie: <i>i.v.</i> , <i>p.o.</i> 20–30 mg/kg m.c./dobę w 4 dawkach podzielonych (w połączeniu z pirymetaminą i leukoworyną) przez minimum 6 tygodni Terapia podtrzymująca: <i>p.o.</i> 21–30 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych (w połączeniu z pirymetaminą i leukoworyną) Młodzież – dawkowanie jak u dorosłych

IZW – infekcyjne zapalenie wsierdzia; **MRSA** – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę; **MSSA** – *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* – gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę; **liszajec zakaźny** – powierzchowne zakażenie skóry o etiologii paciorkowcowej lub gronkowcowej; **ZOMR** – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Tab. 10. Przegląd wskazań do stosowania klindamycyny u dzieci wraz z jej dawkowaniem

lines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents – *Pneumocystis pneumonia* oraz Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children – *Pneumocystis jiroveci pneumonia*. Schemat z klindamycyną stanowi możliwe leczenie drugiego wyboru u dorosłych i u młodzieży. Niestety brak jest danych, a zatem i wytycznych dotyczących stosowania takiego schematu u dzieci^(50,51).

- Zapalenie mózgu wywołane przez *Toxoplasma gondii* u chorych HIV-dodatnich – według wytycznych Zespołu Ekspertów powołanego przez HHS z 2017 oraz 2013 roku Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents – *Toxoplasma gondii encephalitis* oraz Guide-

lines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children – *toxoplasmosis*. Leczenie klindamycyną w połączeniu z pirymetaminą i leukoworyną jest możliwą opcją terapeutyczną drugiego wyboru dla chorych nietolerujących lub nieodpowiadających na leczenie pierwszego wyboru^(50,51). Klindamycynę stosuje się miejscowo w leczeniu trądziku (*Propionibacterium acnes*), a w postaci kremu dopochwowego w bakteryjnych zakażeniach pochwy i nieswoistych zapaleniach pochwy⁽²²⁾ (tab. 10 i 11).

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wskazanie	Dawka
Profilaktyka chirurgiczna	<i>i.v.</i> 600–900 mg
Profilaktyka okołoporodowa u kobiet, których drogi rodne są skolonizowane GBS	<i>i.v.</i> 900 mg co 8 h do momentu rozwiązania
Profilaktyka IZW	<i>p.o.</i> , <i>i.v.</i> 600 mg 30–60 min przed zabiegiem
Zapalenie płuc wywołane przez MRSA	<i>i.v.</i> , <i>p.o.</i> 600 mg co 8 h przez 7–21 dni
Bakteryjne zapalenie gardła wywołane przez paciorkowce grupy A	Faza ostra leczenia, u osób z alergią na penicylinę oraz nosicielstwo: <i>p.o.</i> 300 mg co 8 h przez 10 dni
Zapalenie kości – MRSA	<i>i.v.</i> , <i>p.o.</i> 600 mg co 8 h przez minimum 8 tygodni
Zapalenie kości i szpiku: Wywołane przez gronkowce	<i>i.v.</i> 600–900 mg co 8 h przez 6 tygodni <i>p.o.</i> 300–450 mg co 6 h
Wywołane przez beztlenowce	<i>i.v.</i> 600–900 mg co 8 h przez 6 tygodni
Zakażenie wokół protezy stawowej: Wywołane przez gronkowce	<i>p.o.</i> 300 mg co 6 h
Wywołane przez beztlenowce	<i>p.o.</i> 300–450 mg co 6 h przez 4–6 tygodni <i>i.v.</i> 600–900 mg co 8 h
Zakażenie stawów wywołane przez MRSA	<i>i.v.</i> , <i>p.o.</i> 600 mg co 8 h przez 3–4 tygodnie
Zakażenia okołozębowe i jamy ustnej (beztlenowce)	<i>p.o.</i> 600 mg co 12 h przez 7 dni
Zakażenie skóry i tkanek miękkich – MSSA, MRSA	<i>p.o.</i> 300–450 mg co 6 h przez 7–14 dni <i>i.v.</i> 600 mg co 8 h przez 7–14 dni
Martwicze zakażenie skóry i tkanek miękkich – MRSA	<i>i.v.</i> 600–900 mg co 8 h (w połączeniu z cefotaksymem lub ceftriaksonem albo z penicyliną w terapii infekcji paciorkowcami grupy A lub <i>Clostridium</i>)
Paciorkowcowe infekcje skóry	<i>i.v.</i> 600–900 mg co 8 h
Zespół wstrząsu toksycznego	<i>i.v.</i> 900 mg co 8 h (z antybiotykiem β-laktamowym lub wankomycyną)
Stopa cukrzycowa (postać łagodna i umiarkowana)	<i>p.o.</i> 300–450 mg co 6–8 h
Pogryzienie przez zwierzęta	<i>p.o.</i> 300 mg co 8 h (z cefalosporyną 2 lub 3 generacji, lewofloksacyną, sulfametoksazolem lub trimetoprimem) <i>i.v.</i> 600 mg co 6 lub 8 h (połączenia jw.)
Liszajec zakaźny	<i>p.o.</i> 300–450 mg co 6 h przez 7 dni
IZW – MSSA i MRSA	1800 mg/dobę <i>i.v.</i> w 3 dawkach
Bakteryjne zapalenie pochwy	<i>p.o.</i> 300 mg co 12 h przez 7 dni
Zapalenie narządów miednicy mniejszej	<i>i.v.</i> 900 mg co 8 h (z gentamycyną), zamiana na postać doustną: 450 mg co 6 h po 24–48 h terapii, łącznie 14 dni leczenia
Wąglik: Profilaktyka poekspozycyjna	<i>p.o.</i> 600 mg co 8 h przez 60 dni
Postać skórna – leczenie	<i>p.o.</i> 600 mg co 8 h przez 7–10 dni (po infekcji naturalnej) lub 60 dni (po infekcji wąglikiem użytym jako broń biologiczna)
Postać ogólnoustrojowa – leczenie	<i>i.v.</i> 900 mg co 8 h (w skojarzeniu z antybiotykiem bakteriobójczym: fluorochinolonem lub penicyliną G; w przypadku podejrzenia ZOMR – z dwoma antybiotykami bakteriobójczymi) przez 2 tygodnie (bez ZOMR) lub >2–3 tygodni (z ZOMR)
Babeszjoza	<i>p.o.</i> 600 mg co 8 h przez 7–10 dni (z chininą) <i>i.v.</i> 300–600 mg co 6 h przez 7–10 dni (z chininą)
Malaria, przebieg ciężki	<i>i.v.</i> 10 mg/kg m.c. (dawka nasycająca) – kontynuacja: 5 mg/kg m.c. co 8 h (łącznie z glukonianem chinidyny)
Malaria, niepowikłana	<i>p.o.</i> 10 mg/kg m.c. co 12 h przez 7 dni (z chininą)
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> u chorych HIV-dodatnich	<i>p.o.</i> 450 mg co 6 h lub 600 mg co 8 h przez 21 dni (z prymachiną) <i>i.v.</i> 600 mg co 6 h lub 900 mg co 8 h przez 21 dni (z prymachiną)
Zapalenie mózgu wywołane przez <i>Toxoplasma gondii</i> u chorych HIV-dodatnich	Leczenie: <i>i.v.</i> , <i>p.o.</i> 600 mg co 6 h (w połączeniu z pirymetaminą i leukoworyną) przez minimum 6 tygodni Terapia podtrzymująca: <i>p.o.</i> 600 mg co 8 h do ustąpienia objawów oraz uzyskania poziomu leukocytów CD4+ >200 komórek/mm ³ przez minimum 6 miesięcy Terapia podtrzymująca: <i>p.o.</i> 600 mg co 8 h (w połączeniu z pirymetaminą lub leukoworyną) – do momentu braku objawów i gdy CD4 >200 komórek/mm ³ przez 6 miesięcy

GBS – paciorkowce grupy B (*group B streptococci*); **IZW** – infekcyjne zapalenie wsierdza; **MRSA** – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę; **MSSA** – *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* – gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę; **zespół wstrząsu toksycznego** – wstrząs powodowany przez toksyny *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*; **liszajec zakaźny** – powierzchowne zakażenie skóry o etiologii paciorkowcowej lub gronkowcowej; **ZOMR** – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Tab. 11. Wskazania do stosowania klindamycyny u dorosłych wraz z dawkowaniem

Piśmiennictwo

- Korzeniewska-Rybicka I: Klindamycyna – antybiotyk wciąż niezbędny, ale tracony. *Med Trib* 2017; 9: 77–79.
- Aminov R: History of antimicrobial drug discovery: major classes and health impact. *Biochem Pharmacol* 2017; 133: 4–19.
- Solecka J, Ziemska J, Rajnisz A et al.: Promieniowce – występowanie i wytwarzanie związków biologicznie czynnych. *Post Mikrobiol* 2013; 52: 83–91.
- Spížek J, Režanka T: Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2004; 64: 455–464.
- Petrov AS, Bernier CR, Hershkovits E et al.: Secondary structure and domain architecture of the 23S and 5S rRNAs. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 7522–7535.
- McCoy LS, Xie Y, Tor Y: Antibiotics that target protein synthesis. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2011; 2: 209–232.
- Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M: The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol* 2003; 330: 1005–1014.
- Champney WS, Tober CL: Specific inhibition of 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells by 16-membered macrolide, lincosamide, and streptogramin B antibiotics. *Curr Microbiol* 2000; 41: 126–135.
- Herbert S, Barry P, Novick RP: Subinhibitory clindamycin differentially inhibits transcription of exoprotein genes in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2001; 69: 2996–3003.
- Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller KP et al.: Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on alpha-toxin (*hla*) gene expression of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2817–2823.
- Bystrzycka W, Moskalik A, Sieczkowska S et al.: The effect of clindamycin and amoxicillin on neutrophil extracellular trap (NET) release. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41: 1–5.
- Schilcher K, Andreoni F, Uchiyama S et al.: Increased neutrophil extracellular trap-mediated *Staphylococcus aureus* clearance through inhibition of nuclease activity by clindamycin and immunoglobulin. *J Infect Dis* 2014; 210: 473–482.
- Guz K, Bugla-Płoskońska G: [The immunomodulatory and anti-inflammatory properties of different antimicrobial agents]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2007; 61: 828–837.
- Van Vlem B, Vanholder R, De Paep P et al.: Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection* 1996; 24: 275–291.
- Kehrenberg C, Schwarz S, Jacobsen L et al.: A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. *Mol Microbiol* 2005; 57: 1064–1073.
- Lewis JS 2nd, Jorgensen JH: Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 280–285.
- Stanowisko Zespołu ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie raportowania mechanizmu oporności MLS_B (oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B) u ziarenkowców Gram-dodatnich, 3 marca 2014. Available from: www.korl.d.edu.pl/spec_rekomendacje-eucast.php.
- Jarmuła A, Obłąk E, Wawrzycka D et al.: Oporność wielolekowa związana z aktywnym usuwaniem leków z komórek drobnoustrojów. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011; 65: 216–227.
- Bozdogan B, Berrezouga L, Kuo MS et al.: A new resistance gene, *linB*, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in *Enterococcus faecium* HM1025. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 925–929.
- Brisson-Noël A, Delrieu P, Samain D et al.: Inactivation of lincosaminide antibiotics in *Staphylococcus*. Identification of lincosaminide O-nucleotidyltransferases and comparison of the corresponding resistance genes. *J Biol Chem* 1988; 263: 15880–15887.
- Leclercq R, Brisson-Noël A, Duval J et al.: Phenotypic expression and genetic heterogeneity of lincosaminide inactivation in *Staphylococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1887–1891.
- Charakterystyki produktów leczniczych zawierających klindamycynę ze strony: www.urpl.gov.pl.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 2: 1–26.
- Olczak A, Grąbczewska E: Rzekomobłoniaste zapalenie jelit o etiologii *Clostridium difficile*. *Przegl Epidemiol* 2012; 66: 59–65.
- Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T: Zakażenia *Clostridium difficile*. Diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2011.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al.; American Society of Health-System Pharmacists (ASHP); Infectious Diseases Society of America (IDSA); Surgical Infection Society (SIS); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2013; 14: 73–156.
- Hryniewicz W, Kulig J, Ozorowski T et al.: Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2011.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1–36.
- Kotarski J, Heczko PB, Lauterbach R et al.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków. *Ginekol Pol* 2008; 79: 221–223.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81: 115–122.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al.; Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza: Wytyczne ESC dotyczące leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza w 2015 roku. *Kardiol Pol* 2015; 73: 963–1027.
- Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A (eds.): Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al.; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl 6: E1–E59.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I et al.; Infectious Diseases Society of America: IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e72–e112.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al.; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55: e86–e102.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HL et al.; Infectious Diseases Society of America: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10–e52.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al.; Infectious Diseases Society of America: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e132–e173.
- Hryniewicz W, Kulig J, Ozorowski T et al.: Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2012.

39. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ et al.; Infectious Diseases Society of America: 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015; 61: e26–e46.
40. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al.; Infectious Diseases Society of America: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56: e1–e25.
41. Hryniewicz W, Małydyk P, Ozorowski T et al.: Profilaktyka, diagnostyka i terapia zakażeń w ortopedii. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2013.
42. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS): Prescription of antibiotics for oral and dental care. *Med Mal Infect* 2012; 42: 193–202.
43. Hryniewicz W, Kulig J, Drews M et al.: Wtórne zapalenie otrzewnej – rekomendacje stosowania antybiotyków. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2014.
44. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al.: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–164.
45. Bradley JS, Peacock G, Krug SE et al.; AAP Committee on Infectious Diseases and Disaster Preparedness Advisory Council: Pediatric anthrax clinical management. *Pediatrics* 2014; 133: e1411–e1436.
46. Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV et al.; Workgroup on Anthrax Clinical Guidelines: Centers for Disease Control and Prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis* 2014; 20. DOI: 10.3201/eid2002.130687.
47. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED et al.: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089–1134.
48. World Health Organization: Guidelines for the Treatment of Malaria. 3rd ed., World Health Organization, Italy 2015.
49. Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians. Centers for Disease Control and Prevention, USA 2013.
50. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. USA 2017.
51. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. USA 2013.