

## “Consensus Document on the Management of Cellulitis in Lymphoedema”

### Konsensus Brytyjskiego Towarzystwa Limfologicznego (British Lymphology Society – BLS) dotyczący postępowania z zapaleniem tkanki łącznej (*Cellulitis*) w Obrzęku Limfatycznym

(Tłumaczenie: Centrum Flebologii)

**Zapalenie tkanki łącznej** (róża, łac. *cellulitis*) jest ostrym, rozprzestrzeniającym się stanem zapalnym skóry i tkanki podskórnej, charakteryzującym się bólem, zwiększonym uciepleniem, obrzękiem i zaczerwienieniem.

W obrzęku limfatycznym, przypadki zapalenia tkanek różnią się znacznie od siebie, a ze względu na znaczną odmienność od klasycznej postaci *cellulitis*, często nazywane są ostrymi stanami zapalnymi. Tu wykorzystywane będzie określenie *cellulitis* (pokrewne określenia to: róża (*erysipelas*), zapalenie naczyń chłonnych (*lymphangitis*)). W większości przypadków za epizod pojawienia się zapalenia tkanki łącznej uważa się, że odpowiedzialne są bakterie paciorkowcowe z grupy *Streptococcus A* (Mortimer 2000, Cox 2009). Jednakże mikrobiolodzy uważają, że w niektórych sytuacjach przyczyną może być zakażenie gronkowcem złocistym (*Staph. aureus*) (np. Chira and Miller, 2010). Czasami połączone są one ze znacznymi zaburzeniami ogólnoustrojowymi, z wysoką gorączką i dreszczami; inne mogą być łagodniejsze w przebiegu ze stanem podgorączkowym lub w ogóle bez zmiany temperatury. Może wystąpić również nasilony obrzęk zajętej okolicy.

Markery reakcji zapalnej jak CRP, OB. mogą być podwyższone.

Trudno jest przewidzieć odpowiedź na leczenie.

W niedawno opublikowanym przeglądzie piśmiennictwa przez Cochrane’a stwierdzono, że opierając się na istniejących danych nie jest możliwe ustalenie ogólnie najlepszej metody leczenia w przypadku zapalenia tkanki łącznej, (Kilburn et al 2010). Co więcej, leczenie *cellulitis* w obrzęku limfatycznym może znacznie się różnić od leczenia typowego zapalenia tkanki łącznej. Biorąc to wszystko pod uwagę, ten dokument ustanawiający wspólne stanowisko ekspertów rekomenduje stosowanie antybiotyków w leczeniu

zapalenia tkanki łącznej u pacjentów ze współistniejącym obrzękiem limfatycznym oraz ustala wskazania do hospitalizacji pacjenta. Należy zwrócić uwagę, że konieczne jest szybkie leczenie, aby uniknąć dalszego uszkodzenia układu limfatycznego zajętej okolicy, co z kolei może predysponować do powtarzających się zachorowań.

## 1. OSTRY STAN ZAPALENIA TKANKI ŁĄCZNEJ

**1.1. Decyzja dotycząca ewentualnych wskazań do hospitalizacji powinna zależeć od stopnia zaburzeń ogólnoustrojowych. Poniższe objawy są bezwzględny wskazaniami do przyjęcia do szpitala:**

- objawy posocznicy (hipotensja, tachykardia, wysoka gorączka, zaburzenia orientacji, przyspieszony oddech lub wymioty);
- utrzymujące się lub pogarszające się objawy ogólne, z lub bez pogarszających się objawów miejscowych, po 48 godz. od rozpoczęcia terapii antybiotykowej;
- nieustępujące lub pogarszające się objawy miejscowe, z lub bez objawów ogólnych, pomimo prób leczenia antybiotykami pierwszego i drugiego rzutu.

### 1.2. Leczenie w warunkach domowych

1.2.1. Kwestią absolutnie niezbędną jest to, aby pacjent był regularnie badany, najlepiej przez swojego lekarza POZ. W celu ustalenia podstawowych parametrów w celu monitorowania zmian, należy przy każdej kontroli zapisywać:

- zasięg i nasilenie wysypki – jeśli to możliwe, zaznaczyć i wpisać obok brzegów zaczerwienienia datę badania (może być trudne w przypadku obrzęku limfatycznego, ponieważ wysypka często jest plamista);
- stopień nasilenia zmian ogólnoustrojowych;
- przydatne w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia może być oznaczenie CRP /OB/poziomu leukocytów.

Powinno się rozważyć wykonanie badania mikrobiologicznego wymazów pobranych z jakichkolwiek uszkodzeń lub pęknięć skóry przed włączeniem antybiotyków.

1.2.2. Amoksycylina 500 mg doustnie co 8 godzin jest leczeniem z wyboru. Jeśli istnieją jakiegokolwiek dowody na zakażenie gronkowcem złocistym, jak np. zapalenie mieszków włosowych (*folliculitis*), pojawienie się zmian ropnych lub zapalenia skóry z tworzeniem strupów, wtedy powinno się włączyć do leczenia flukloksacylinę w dawce 500 mg co 6 godzin jako leczenie dodatkowe lub alternatywne.

Mikrobiolodzy sugerują, że zastosowanie pojedynczego środka Flukloksacyliny we wszystkich zapaleniach tkanki łącznej pokrywa zarówno zakażenia paciorkowcowe jak i gronkowcowe. Z tego względu jest to akceptowalna alternatywa. (Poniżej bardziej szczegółowa dyskusja odpowiednich zalet Amoksycyliny i Flukloksacyliny).

1.2.3. U pacjentów, u których stwierdzono uczulenie na penicyliny powinna zostać przepisana erytromycyna 500 mg co 6 godzin lub klarytromycyna 500 mg co 12 godzin (patrz również 3.1-3.3).

1.2.4. Jeśli po 48 godzinach doustnego leczenia amoksycyliną obserwuje się brak lub słabą odpowiedź na leczenie (objawy zapalenia nie znikają lub pojawiają się objawy ogólnoustrojowe), wtedy powinno się ją zastąpić klindamycyną w dawce 300mg co 6 godzin jako lek drugiego rzutu w leczeniu doustnym.

1.2.5. Antybiotyki powinny być stosowane dopóki wszystkie objawy ostrego zapalenia znikną; może to oznaczać przyjmowanie antybiotyków przez 1-2 miesiące, a czas leczenia nimi powinien trwać nie mniej niż 14 dni od dnia zauważenia zdecydowanej klinicznej poprawy na leczenie.

Zmiany skórne, jak np. zmiany pigmentacji (przebarwienia) mogą utrzymywać się miesiącami lub dłużej po nasilonym stanie zapalnym tkanki łącznej i niekoniecznie wymagają utrzymywania antybiotykoterapii.

1.2.6. Najbardziej istotne jest unieruchomienie chorego oraz elewacja zajętej okolicy. Należy unikać ubrań uciskowych w trakcie ostrej fazy, jednakże powinny być ponownie zastosowane najszybciej jak tylko pozwala na to zmieniony zapalnie fragment ciała.

1.2.7. Odpowiednie leczenie przeciwbólowe, np. paracetamol, należy stosować jedynie, gdy jest to konieczne. Zalecane raczej jest unikanie NLPZ, np. ibuprofenu w trakcie ostrego fazy, ponieważ leki z tej grupy mogą być związane z powikłaniami takimi jak martwicze zapalenie powięzi.

1.2.8. Gdy stan zapalny zostanie wystarczająco zmniejszony, można wznowić noszenie wyrobów uciskowych i normalne ćwiczenia. Powrót do pracy uzależniony jest od wykonywanego zawodu pacjenta oraz braku pogorszenia po wznowieniu normalnych ćwiczeń.

1.2.9. Nietypowe okoliczności, np. ugryzienie lub polizanie przez zwierzę poprzedzające pojawienie się zapalenia lub jeśli stan zapalny nie reaguje na leczenie według powyższych rekomendacji, powinien wywołać potrzebę konsultacji z miejscowym mikrobiologiem.

### 1.3. Leczenie szpitalne

- 1.3.1. Wybór antybiotyków w szpitalu zwykle odbywa się na podstawie miejscowych wytycznych. Rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu jest amoksycylina i.v. 2,0g co 8 godzin, choć penicylina G i.v. w dawce 1,2-2,4 g co 6 godzin może być odpowiednią alternatywą dla amoksycyliny. Wytyczne szpitalne zwykle rekomendują podanie pojedynczego środka dożylnie, jakim jest flukloksacylina 2,0g co 6 godzin, ponieważ uważa się, że działa ona zarówno na zakażenia gronkowcami jak i paciorkowcami (Leman and Mukherjee, 2005)
- 1.3.2. Jeśli po 48 godzinach brak jest odpowiedzi na ten schemat leczenia lub jest ona słaba, powinno zamienić się środek na klindamycynę w dawce 600mg co 6 godzin i.v.
- 1.3.3. Pacjenci uczuleni na penicylinę powinni otrzymać klindamycynę wg schematu w pkt. 1.3.2.
- 1.3.4. W leczeniu zapalenia tkanki łącznej okolicy krocza i odbytu, zalecany schemat leczenia pierwszego rzutu powinna być amoksycylina w dawce 2,0g co 8 godzin i.v. z gentamycyną 5mg/kg i.v. na dobę; dawka powinna być dostosowana w zależności od funkcji nerek i badań. (uwaga! Lokalne zalecenia szpitalne mogą się od tego różnić).
- 1.3.5. Zalecane jest monitorowanie poziomu CRP/OB/leukocytów oraz wykonanie badania mikrobiologicznego jakichkolwiek uszkodzeń lub pęknięć skóry przed włączeniem antybiotykoterapii. Odpowiednie mogą być też posiewy z krwi.
- 1.3.6. Zalecane jest, o ile to możliwe, kontrolowanie zasięgu i nasilenia wysypki poprzez zaznaczenie brzegu zaczerwienienia z opisaniem go datą (może być trudne w obręku limfatycznym, ponieważ wtedy wysypka ma charakter plamisty).
- 1.3.7. Zmiana leczenia z dożylnego na doustne podając amoksycylinę w dawce 500mg co 8 godzin lub klindamycynę 300mg co 6 godzin nie powinna nastąpić zanim:
  - od ustąpienia gorączki nie minie 48 godzin;
  - większość zapalenia ustąpi;
  - nie zacznie spadać poziom CRP.

Potem stosować leczenie jak w pkt. 1.2.5 do 1.2.9.

## 1.4. Antybiotyki „na wszelki wypadek”

1.4.1. Ryzyko kolejnych nawrotów zapalenia tkanki łącznej w obrzuku limfatycznym jest bardzo duże. Rekomendujemy, by pacjent, który przebył epizod *cellulitis* został zaopatrzony w dwutygodniowy zapas antybiotyków, zwłaszcza gdy wyjeżdża z domu bez względu na jak długo, np. wakacje. Zalecane jest stosowanie Amoksycyliny 500mg 3 x dziennie lub u pacjentów uczulonych na penicyliny, erytromycynę 500mg 4x dziennie lub klarytromycynę 500mg 2x dziennie. Antybiotyki powinny zostać przyjęte natychmiast jak tylko pojawią się znajome objawy zapalenia tkanki łącznej, ale mimo tego konieczna jest jak najszybsza konsultacja z lekarzem.

1.4.2. Istnieją dowody, że Kompleksowa Terapia Przeciwwzrostowa (Przeciwobrzękowa) (KTP), czyli manualny drenaż limfatyczny, bandażowanie kompresyjne (także wyroby kompresyjne na nogi i ręce) i gimnastyka specjalistyczna, zmniejsza częstość występowania epizodów *cellulitis* (Ko et al 1998). Z tego powodu kontrola obrzuku ma ogromne znaczenie. Pacjenci, u których przeprowadzane jest intensywne KTP i z zapaleniem tkanki łącznej w wywiadzie podczas stosowania KTP mogą skorzystać z osłony antybiotykowej w sytuacji, gdyby wywołano *cellulitis*.

- Pacjenci, u których nie stwierdzono wcześniej epizodów zapalenia nie wymagają antybiotyków w trakcie intensywnych zabiegów.
- Zalecane jest, aby pacjentom z wcześniejszymi epizodami *cellulitis* w wywiadzie w trakcie leczenia KTP przepisać profilaktyczną dawkę antybiotyków w okresie intensywnego leczenia.
- U pacjentów już otrzymujących profilaktycznie antybiotyki, zalecane jest podawanie antybiotyków w dawce leczniczej na czas trwania intensywnego leczenia.

1.4.3. Pacjenci z planowanym zabiegiem operacyjnym w obrębie regionu zajętego przez obrzęk limfatyczny, powinni otrzymywać terapeutyczną dawkę antybiotyków, która powinna być podana przed zabiegiem chirurgicznym (doustnie lub dożylnie tak jak jest to konieczne) jak zostało to opisane wcześniej (patrz punkty 1.2.2. lub 1.2.3) lub tak jak wskazane jest przez procedurę zabiegową.

## 2. NAWRACAJĄCE ZAPALENIE TKANKI ŁĄCZNEJ

- 2.1.** Należy rozważyć profilaktykę antybiotykową u pacjentów, u których rocznie pojawiają się dwa lub więcej epizody zapalenia tkanki łącznej. Penicylina V (fenoksymetylopenicylina) w dawce 500mg dziennie (1g, jeśli waga > 75kg) powinna być lekiem pierwszego rzutu. Dawka może być zmniejszona do 250mg dziennie po roku skutecznego profilaktycznego leczenia. Leczenie profilaktyczne może być stosowane dożywotnio, zwłaszcza jeśli dojdzie do nawrotu choroby, gdy zostaną odstawione antybiotyki po 2 latach skutecznego leczenia profilaktycznego. U pacjentów uczulonych na penicyliny, zalecane jest stosowanie erytromycyny w dawce 500mg dziennie, a jeśli to leczenie nie jest tolerowane to klarytromycyna w dawce 250mg dziennie jest dobrą alternatywą (patrz też 3.1-3.3). Zalecane jest również, aby pacjenci wymagający leczenia profilaktycznego antybiotykami z powodu zapalenia tkanki łącznej okolicy krocza otrzymywali trimetoprim w dawce 100mg dziennie na noc.
- 2.2.** Oprócz obrzęku, należy również leczyć inne przyczyny zwiększające ryzyko nawrotowego zapalenia tkanki łącznej, takie jak popękana, zmacerowana skóra pomiędzy palcami, zapalenie skóry, otwarte rany włącznie z owrzodzeniami podudzi oraz przesiękowa limfangiektazja (przesiäkające pęcherze limfatyczne na powierzchni skóry). Leczenie grzybicy międzypalcowej powinno odbywać się poprzez nakładanie kremu z terbinafiną codziennie przez 2 tygodnie. Taka terapia, w postaci przemywania codziennie roztworem alkoholu, może być kontynuowana, ale tylko jeśli skóra jest nieuszkodzona.
- 2.3.** Całkowite zabezpieczenie pacjenta przed pojawianiem się kolejnych rzutów *cellulitis* może być niemożliwe nawet stosując antybiotyki przewlekłe. Jednakże może nastąpić zmniejszenie częstotliwości nawrotów i/lub ich nasilenia. Jeśli odpowiedź na antybiotyki pierwszego rzutu stosowane w profilaktyce jest niewystarczająca, wtedy należy rozważyć alternatywną strategię włącznie z próbami leczenia innymi antybiotykami stosowanymi profilaktycznie jak np. klindamycyną 150mg dziennie lub cefaleksyną 125mg dziennie lub doksycykliną 50mg dziennie. W takiej sytuacji zalecana jest konsultacja z miejscową poradnią leczenia obrzęku limfatycznego oraz uzyskanie porady od miejscowego mikrobiologa. Konieczne jest uzyskanie równowagi pomiędzy korzyściami płynącymi ze stosowania niektórych antybiotyków (np. klindamycyny, cefaleksyny) jako leczenia profilaktycznego a ryzykiem wywołania zakażenia *C.difficile*.

### 3. INTERAKCJE LEKÓW

- 3.1.** Zalecane jest, aby lekarz przepisujący leki sprawdził indywidualne interakcje leków, zwłaszcza przepisując makrolidy, czyli erytromycynę i klarytromycynę. Najczęstsze interakcje opisane są poniżej (3.3 - 3.4).

- 3.2.** U pacjentów, którzy doświadczyli reakcji anafilaktycznej na penicylinę w przeszłości nie powinni otrzymać antybiotyków z grupy cefalosporyn, czyli cefuroksymu, cefotaksymu, ceftazydymu i cefaleksyny.
- 3.3.** Pacjenci przyjmujący statyny, np. simwastatynę lub atorwastatynę, którzy są uczuleni na penicylinę (ale bez reakcji anafilaktycznej w przeszłości) zalecanym antybiotykiem pierwszego rzutu jest cefaleksyna w dawce 500mg co 8 godzin lub doksycyklina 200mg pierwszego dnia a następnie 100mg dziennie. Pacjenci wymagający leczenia profilaktycznego antybiotykiem powinni otrzymać cefaleksynę 125mg na noc lub doksycylinę 50mg dziennie.
- 3.4.** Wiadomo, że wiele różnych grup antybiotyków zaburza efekt antykoagulacyjny kumaryn np. warfaryny. Zaleca się, aby wzajemne interakcje zostały wcześniej sprawdzone przed przepisaniem antybiotyku dla pacjentów przyjmujących kumaryny.

#### **4. ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA ZAPALENIA TKANKI ŁĄCZNEJ U DZIECI Z OBRZĘKIEM LIMFATYCZNYM**

- 4.1.** Tak samo jak u dorosłych, zapalenie tkanki łącznej u dzieci może objawiać się takimi symptomami jak ból, dyskomfort, zaczerwienienie lub obrzęk z lub bez ogólnego poczucia choroby i złego samopoczucia. Bardzo ważne jest wczesne leczenie a dzieci, u których wystąpią objawy ogólnoustrojowe zakażenia lub pogarszają się objawy miejscowe powinny być skierowane do szpitala i leczone agresywnie antybiotykami dożylnie.
- 4.2.** Postępowanie z zakażeniem tkanki łącznej u dzieci z obrzękiem limfatycznym jest takie samo jak opisane w poprzednich akapitach (1-3) odnosząc się do odpowiednich dokumentów w celu ustalenia koniecznej dawki antybiotyku.
- 4.3.** Zalecane jest, aby dzieci wymagające leczenia szpitalnego otrzymywały amoksycylinę z flukloksacyliną. Jeśli istnieją jakiegokolwiek podejrzenia zespołu wstrząsu toksycznego (TSS) dodatkowo oprócz amoksycyliny i flukloksacyliny powinna być włączona do leczenia klindamycyna.

#### **Piśmiennictwo:**

- Chira S. and Miller L.G (2010) Staphylococcus aureus is the most common identified cause of cellulitis: a systemic review, *Epidemiology and Infection*, 138,313-317.
- Cox N.H, (2009) Chapter 41, Streptococcal cellulitis / erysipelas of the lower leg in Williams H, Bigby M, Diepan T, Herxheimer A, Naldi L and Rzany B (Eds) *Evidence-Based Dermatology*, Second Edition, Oxford, Blackwell Publishing.

- Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R (2010) Interventions for cellulitis and erysipelas, Cochrane Database of Systematic Reviews, 6.
- Ko D.S.C, Lerner R, Klose G et al (1998) Effective treatment of lymphoedema of the extremities, Archives of Surgery, 133, 452-458.
- Leman P and Mukherjee D (2005) Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial, Emergency Medicine Journal, 22, 342-346.
- Mortimer P (2000) Acute inflammatory episodes. In Twycross R, Jenns K and Todd J, (Eds), Lymphoedema, Oxford, Radcliffe Medical Press, p130-139.

**Panel doradczy:**

- Dr Vaughan Keeley, Consultant in Palliative Medicine, Derby Hospitals NHS Foundation Trust. 1, 2 (Chair)
- Professor Peter S. Mortimer, Consultant Dermatologist at the Royal Marsden and St George's Hospitals, London 1,2.
- Professor John Welsh, Consultant in Palliative Medicine, Beatson Oncology Centre, Greater Glasgow NHS. 1
- Dr Christopher Cefai, Senior Lecturer in Microbiology, North East Wales Trust, 1
- Dr Robert Twycross, Emeritus Clinical Reader in Palliative Medicine, Oxford University<sup>1</sup>
- Dr Andrew Hughes, Consultant in Palliative Medicine, St Oswald's Hospice, Newcastle.1, 2
- Dr Caroline Cooke, Consultant in Palliative Medicine, The Leicestershire Hospice (LOROS) 1
- Dr Ellie Bond, Staff Grade Doctor in Palliative Medicine, St Oswald's Hospice, Newcastle 1
- Dr Sue Rudd, Staff Grade Doctor in Palliative Medicine, Derby Hospitals NHS Foundation Trust 1
- LSN Trustees 1, 2
- Dr Gillian Foster, Associate Specialist, Strathcarron Hospice, Stirlingshire. 2



- Mr Alex Munnoch, Consultant Plastic Surgeon, Ninewells Hospital, Dundee, Scotland.  
2

1. Member of original consensus panel

2. Member of 2009/10 update consensus panel

**Podziękowania dla:**

- Dr Fiona Howarth, Microbiologist, Sherwood Forest Hospitals
- Dr Sayed Bukhari, Microbiologist, University Hospitals Leicester
- Julia Lacey, Antimicrobial Pharmacist, Derby Hospitals NHSF Trust
- Lisa Lawrence Clinical Librarian, Derby Hospitals NHSF Trust
- Katie Riches, Research Nurse, Derby Hospitals NHSF Trust.

Opublikowane w sierpniu 2010 roku przez Brytyjskie Towarzystwo Limfologiczne oraz Sieć Wsparcia dla Pacjentów z Obrzękiem Limfatycznym

**Informacje zawarte w tym dokumencie oparte są na Porozumieniu wypracowanym przez ekspertów medycznych na prośbę Sieci Wsparcia dla Pacjentów z Obrzękiem Limfatycznym. Ten dokument, pierwotnie stworzony w październiku 2005 roku, jest własnością zarówno Brytyjskiego Towarzystwa Limfologicznego jak i Sieci Wsparcia dla Pacjentów z Obrzękiem Limfatycznym.**

Sieć Wsparcia dla Pacjentów z Obrzękiem Limfatycznym stworzyła broszurę informacyjną opartą na porozumieniu "Postępowanie z zapaleniem tkanki łącznej w obrzęku limfatycznym".

## **Dokument Porozumiewawczy W Sprawie Postępowania Z Zapaleniem Tkanki Łącznej W Obrzęku Limfatycznym: Flukloksacylina Versus Amoksycylina**

Flukloksacylina jest powszechnie rekomendowanym lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia tkanki łącznej (CREST 2005, Eron et al. 2003). Racjonalną podstawą wyboru flukloksacyliny jest fakt, że jest skuteczna zarówno w przypadku zakażeń bakteriami z grupy paciorkowców jak i gronkowców. Jednakże, ogólny pogląd wśród specjalistów od obrzęku

limfatycznego w Wielkiej Brytanii jest taki, że paciorkowce są główną przyczyną zapalenia tkanki łącznej w obrzęku limfatycznym i z tego powodu preferowane są antybiotyki przeciw-paciorkowcowe (Mortimer 2000, Cox et al 1998).

Decyzja grupy ekspertów, aby rekomendować amoksycylinę jako antybiotyk pierwszego rzutu w leczeniu doustnym oparta jest zarówno o własne doświadczenia ekspertów w tej grupie jak i wiedzę z dostępnej literatury.

Głównymi czynnikami branymi pod uwagę były:

1. Skuteczność obu antybiotyków w leczeniu zakażeń paciorkowcowych.
  2. Penetracja tkanek.
  3. Profil działań niepożądanych.
  4. Udokumentowana oporność drobnoustrojów na leki.
1. Choć oba antybiotyki są skuteczne przeciwko paciorkowcom beta-hemolizującym z grupy A, minimalne stężenie hamujące (MIC) dla amoksycyliny jest mniejsze niż dla flukloksacyliny (0.03 µg/ml dla amoksycyliny w przeciwieństwie do 0.1 µg/ml dla flukloksacyliny) (Istre et al 1981, Medsafe, sprawdzane 19.02.2010).
  2. Penetracja różnych antybiotyków do zmienionej obrzękiem limfatycznym tkanki nie została jeszcze ustalona, ale dotychczasowe dowody sugerują, że prawdopodobnie jest lepsza w przypadku amoksycyliny niż flukloksacyliny. Wise o wsp. (1980) badali penetrację sześciu antybiotyków, włącznie z amoksycyliną (lek słabo wiążący się z białkami osocza) i flukloksacyliną (silnie wiążący się z białkami osocza) do płynu tkankowego pobranego z pęcherzy na skórze. Badanie uznało teorię, że jedynie wolna od białek frakcja antybiotyku działa przeciwbakteryjnie i jeśli inne czynniki są sobie równe, lek słabo wiążący się z białkami osocza powinien być lepszy niż ten silnie wiążący się z białkami. Ostatecznie okazało się, że penetracja antybiotyku do płynu w pęcherzu nie miała związku ze związaniem leku z białkami osocza, chyba że to związanie byłoby bardzo wysokie. Ta różnica została pokazana porównując amoksycylinę do flukloksacyliny. Silniej związana z białkami flukloksacylina osiągnęła stężenie trzykrotnie mniejsze niż amoksycylina.

Przeciwnie temu doświadczenie Bergan'a i wsp. (1986) oceniało penetrację dożylnie podanej flukloksacyliny do obwodowej limfy i pęcherzy na skórze. W tym badaniu udowodniono, że ten silnie związany z białkami antybiotyk wykazywał dobrą penetrację tkankową. Co prawda, miał nieznacznie opóźnioną dyfuzję do okolic pozanaczyniowych z nieco później notowanym stężeniem maksymalnym i utrzymującym się mniejszym stężeniem w płynie tkankowym niż w surowicy, ale jest to jak najbardziej oczekiwane w porównaniu do antybiotyku niezwiązanego z białkami.

3. Co ciekawe, wydaje się, że pacjenci lepiej tolerują amoksycylinę niż flukloksacylinę. Jednakże profil działań niepożądanych pobrany z elektronicznego Kompendium

Leków, dla obu antybiotyków jest bardzo podobny w przypadku często występujących działań niepożądanych (występowanie pomiędzy 1/100 – 1/10) , włącznie z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. Wysypki skórne uznano jako częste działanie niepożądane doustnej amoksycyliny i niezbyt częste (1/1000-1/100) flukloksacyliny. Udokumentowane działania niepożądane zostały zebrane od 6000 pacjentów przyjmujących amoksycylinę i 929 biorących flukloksacylinę.

4. Doroczny raport Health Protection Agency z 2008 roku dotyczący oporności bakterii na antybiotyki przedstawił doniesienia dotyczące oporności paciorkowców z grupy A na klindamycynę, erytromycynę i tetracyklinę. Jednakże, nigdzie w Wielkiej Brytanii lub na świecie nie zaobserwowano oporności na penicyliny, tak więc w tym przypadku nie istnieje specyficzna przewaga zarówno dla amoksycyliny jak i flukloksacyliny.

### **Wnioski:**

Choć grupa porozumiewawcza ekspertów preferuje amoksycylinę jako antybiotyk pierwszego rzutu w leczeniu zapalenia tkanki łącznej w obręku limfatycznym, flukloksacylina uznawana jest również jako akceptowalna alternatywa.

### ***Piśmiennictwo:***

© Bergan T. et al (1986) Extravascular penetration of highly protein-bound flucloxacillin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, November, 729-732.

© Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST), 2005, *Guidelines on the Management of Cellulitis in Adults*, Belfast, CREST.

© Cox N.H, Colver G.B and Paterson W.D (1998) Management and morbidity of cellulitis of the leg, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 91, 634-7.

© Eron L.J, Lipsky B.A, Low D.E, Nathwani D, Tice A.D and Volturo G.A (2003) Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52, S1, i3-17.

© Istre G.R. et al (1981) Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococcus isolates to penicillin and erythromycin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 20 (2), p244-246.

© Medsafe, Flucloxacillin Data Sheet,

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/s/Staphlexcapsyr.htm>, sprawdzana 19.02.2010.

© Mortimer P (2000) Acute inflammatory episodes. In Twycross R, Jenns K and Todd J, eds, *Lymphoedema*, Oxford, Radcliffe Medical Press, p130-139.

© Wise R. et al (1980) The influence of protein binding upon tissue fluid levels of six B-lactam antibiotics, *The Journal of Infectious Diseases*, 142 (1), p77-82.

(na podstawie <http://www.thebls.com/consensus.php>)