

Strona czasopisma: <http://analit.agh.edu.pl/>

Antybiotyki – remedium czy przekleństwo współczesności?

Antibiotics – a remedy or a curse of the modern age?

Patrycja Orłowska

AGH Akademia Górniczo-Hutnicza, Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki, al. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków

ABSTRAKT: Antybiotyki od momentu odkrycia penicyliny przez Alexandra Fleminga w 1928 roku stanowią fundament współczesnej medycyny, umożliwiając skuteczne leczenie zakażeń bakteryjnych i przeprowadzanie złożonych procedur chirurgicznych. Niniejszy artykuł przeglądowy przedstawia kompleksowe ujęcie tej grupy leków: od zarysu historycznej wielokryterialnej klasyfikacji (w tym systemu AWaRe WHO), przez główne klasy chemiczne (β -laktamy, glikopeptydy, aminoglikozydy, makrolidy, fluorochinolony, polimyksyny) oraz nowe związki zatwierdzone w XXI wieku (linezolid, daptomycyna, cefiderocol, gepotidacyna), aż po szczegółowe mechanizmy działania obejmujące inhibicję syntezy ściany komórkowej i białek, hamowanie replikacji DNA oraz dezorganizację błony komórkowej. Omówiono także skalę globalnego zużycia antybiotyków, szacowanego w 2023 roku na 49.3 miliarda zdefiniowanych dawek dobowych, oraz wynikające z niego zanieczyszczenie środowiska wodnego. Szczególną uwagę poświęcono oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR) – jednemu z priorytetowych zagrożeń zdrowotnych według WHO – analizując molekularne mechanizmy oporności, rolę patogenów ESKAPE oraz horyzontalny transfer genów. W artykule przedstawiono również strategie przeciwdziałania AMR, obejmujące nowe narzędzia biotechnologiczne (genome mining, CRISPR-Cas9, koniugaty nanocząstek metali, terapia bakteriofagami), szpitalne programy stewardship oraz regulacje prawne, w tym unijne Rozporządzenie 2019/6. Paradoks zawarty w tytule – remedium czy przekleństwo? – odzwierciedla dwoistą naturę antybiotyków i podkreśla konieczność odpowiedzialnego zarządzania tą klasą leków w ramach koncepcji One Health.

ABSTRACT: Since Alexander Fleming's discovery of penicillin in 1928, antibiotics have been the cornerstone of modern medicine, enabling the effective treatment of bacterial infections and the performance of complex surgical procedures. This review article provides a comprehensive overview of this class of drugs: from a historical overview and multi-criteria classification (including the WHO AWaRe system), through the main chemical classes (β -lactams, glycopeptides, aminoglycosides, macrolides, fluoroquinolones, polymyxins), and new compounds approved in the 21st century (linezolid, daptomycin, cefiderocol, gepotidacin), to detailed mechanisms of action involving inhibition of cell wall and protein synthesis, inhibition of DNA replication, and disruption of the cell membrane. The scale of global antibiotic consumption, estimated at 49.3 billion defined daily doses in 2023, and the resulting contamination of the aquatic environment were also discussed. Particular attention was devoted to antimicrobial resistance (AMR) – one of the priority health threats according to the WHO – by analyzing the molecular mechanisms of resistance, the role of ESKAPE pathogens, and horizontal gene transfer. The article also presents strategies to combat AMR, including new biotechnological tools (genome mining, CRISPR-Cas9, metal nanoparticle conjugates, bacteriophage therapy), hospital stewardship programs, and legal regulations, including EU Regulation 2019/6. The paradox in the title – a remedy or a curse? – reflects the dual nature of antibiotics and underscores the need for responsible management of this class of drugs within the One Health framework.

Słowa kluczowe: antybiotyki, antybiotykooporność, mechanizmy działania i klasyfikacja antybiotyków, β -laktamy, patogen ESKAPE, globalne zużycie antybiotyków, przeciwdziałanie antybiotykooporności, zanieczyszczenie środowiska antybiotykami

1. Wstęp

Termin antybiotyk wywodzi się od „antibiozy” Jean’a Paul’a Vuillemin’a, zdefiniowanej pod koniec XIX wieku, mającej na celu określenie grupy substancji szkodliwych dla organizmów żywych [1]. W 1947 roku Selman Waksman kompleksowo określił antybiotyki jako związki chemiczne wytwarzane przez mikroorganizmy powodujące zahamowanie wzrostu lub śmierć bakterii i innych mikroorganizmów [2]. Współcześnie antybiotyki stanowią jeden z fundamentów medycyny, bez których nie byłaby możliwa walka z infekcjami oraz przeprowadzanie zabiegów chirurgicznych [3]. Jednocześnie ich tak duże rozpowszechnienie przyczyniło się do wzrostu oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (w skrócie AMR – z ang. Antimicrobial resistance). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła AMR jednym z głównych problemów dotyczących ludzkość [4]. Szacuje się, że 2050 roku AMR spowoduje 10 milionów zgonów rocznie [5,6].

2. Zarys historyczny

Pojawienie się antybiotyków było przełomowym momentem w historii ludzkości. W dawnych czasach choroby zakaźne pochłaniały dziesiątki ofiar, proste rany wiązały się z ogromnym ryzykiem, a leczenie miało charakter wspomagający [7]. Początki antybiotykoterapii sięgają przełomu XIX i XX wieku, kiedy to Paul Ehrlich sformułował koncepcję „magicznego pocisku” – substancji chemicznej zdolnej do selektywnego niszczenia drobnoustrojów bez uszkodzenia komórek gospodarza [3,8] Pierwszym związkiem o działaniu przeciwbakteryjnym, wprowadzonym do lecznictwa, była arsfenamina (salwarsan), stosowana od 1910 roku w terapii kiły [8 (nowa)]. Jednak prawdziwy przełom nastąpił w 1928 roku gdy Alexander Fleming zauważył charakterystyczną strefę zahamowania wzrostu na płytkach agarowych z kulturami *Staphylococcus* wokół pleśni z rodzaju *Penicillium* [8]. Fleming wyizolował pleśń, uzyskał z niej wyciąg i nadał czynnej substancji nazwę penicylina, wykazując jej działanie bakteriobójcze wobec bakterii Gram-dodatnich [9]. Wyniki opublikował w 1929 roku, jednak ze względu na niestabilność związku i trudności z oczyszczaniem zainteresowanie odkryciem przez kolejną dekadę pozostało niewielkie [8].

Dopiero w 1939 roku Howard Florey i Ernst Boris Chain z Uniwersytetu Oksfordzkiego podjęli systematyczne prace nad izolacją penicyliny. Kluczową rolę odegrał Norman Heatley, który opracował metody hodowli *Penicillium* w dużych ilościach [8]. Pierwsze próby kliniczne przeprowadzono już w lutym 1941 roku. Masowa produkcja stała się możliwa dzięki współpracy brytyjsko-amerykańskiej: w 1943 roku zapasy penicyliny były wystarczające, by zaspokoić potrzeby alianckich sił zbrojnych [8]. Za to przełomowe odkrycie Fleming, Chain i Florey otrzymali w 1945 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny [10].

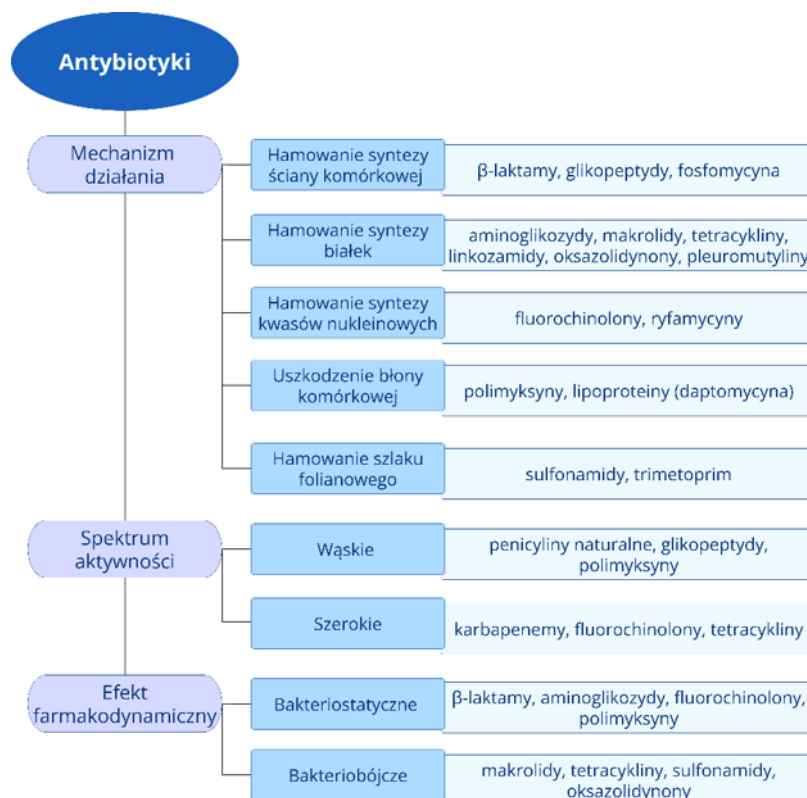
To odkrycie przyczyniło się do intensywnego poszukiwania kolejnych związków o działaniu przeciwbakteryjnym. W 1944 roku Schatz, Bugie i Waksman wyizolowali streptomycynę [11], będącą pierwszym antybiotykiem stosowanym na gruźlicę. Kolejne lata doprowadziły do odkrycia i wprowadzenia takich związków jak chloramfenikol (1948), tetracykliny (1948), cefalosporyn (1948) i makrolidów (1952) [12-14].

Po 1970, czyli po tzw. złotej erze antybiotyków, dopływ nowych klas zaczął wyraźnie słabnąć. Od lat 80. XX wieku do początku XXI w. nastąpił drastyczny spadek liczby zatwierdzonych nowych antybiotyków [15]. Współcześnie inwestowanie w nowe antybiotyki wiąże się z wysokim ryzykiem, co skłania firmy do decyzji o wycofaniu się z badań nad środkami przeciwdrobnoustrojowymi [16]. Sytuacja zaczęła ulegać zmianie wraz z rozwojem nowych strategii poszukiwania antybiotyków. W 2015 roku naukowcy z Northeastern University w Bostonie ogłosili odkrycie teixobaktyny – pierwszego nowego antybiotyku od niemal 30 lat, wyizolowanego przy użyciu metody iChip, która umożliwia hodowlę dotychczas niekulturowalnych bakterii glebowych bezpośrednio w ich naturalnym środowisku [17]. Równolegle rozwinęły się inne podejścia: eksploracja genomów drobnoustrojów (genome mining), edycja genów z użyciem CRISPR-Cas9, badania przesiewowe oparte

na wysokiej przepustowości (high-throughput screening) oraz analiza mikrobiomu człowieka jako potencjalnego źródła nowych substancji czynnych [18]. Choć droga od odkrycia do rejestracji klinicznej pozostaje długa, współczesne narzędzia biotechnologiczne otwierają nowy, obiecujący rozdział w historii antybiotyków.

3. Klasyfikacja i typy antybiotyków

Antybiotyki stanowią jedną z najbardziej zróżnicowanych grup substancji czynnych w farmakologii klinicznej, a ich właściwe porządkowanie jest warunkiem racjonalnej antybiotykoterapii. Klasyfikacja tych związków opiera się na kilku równolegle stosowanych kryteriach, z których najważniejsze to: budowa chemiczna, mechanizm działania przeciwbakteryjnego, zakres spektrum aktywności (wąskie/szerokie) oraz rodzaj efektu farmakodynamicznego – działanie bakteriobójcze (eliminacja komórek bakteryjnych) lub bakteriostatyczne (zahamowanie wzrostu bez ich niszczenia) (**Rysunek 1**). Kryteria te nie funkcjonują w izolacji i się przez siebie przenikają oraz wzajemnie dopełniają: klasa chemiczna determinuje mechanizm działania, mechanizm działania kształtuje spektrum, a spektrum decyduje o wyborze klinicznym [19,20]. Dodatkowym systemem klasyfikacyjnym o znaczeniu praktycznym jest opracowanych przez WHO w 2017 roku klasyfikacja AWaRe (z ang. Access, Watch, Reserve – Dostęp, Obserwacja, Rezerwa), która porządkuje antybiotyki według ich znaczenia dla zdrowia publicznego i potencjału selekcji oporności. Leki grupy Acces są przeznaczone do leczenia pierwszego rzutu, Watch obejmuje antybiotyki o szerokim spektrum wymagające ścisłego nadzoru, natomiast Reserve to środki ostatniej szansy rezerwowane na zakażenia wielolekooporne [21,22].



Rysunek 1. Klasyfikacja antybiotyków według głównych kryteriów podziału.

3.1. Główne klasy chemiczne

Najliczniejszą i klinicznie najważniejszą grupą są β -laktamy, związki posiadające czteroczłonowy pierścień β -laktamowy hamujący transpeptydazy bakteryjne (białka wiążące penicylinę, PBP), co prowadzi do zaburzenia syntezy ściany komórkowej i śmierci bakterii [23]. W obrębie β -laktamów wyróżnia się cztery główne podklasy: penamy (penicyliny, np. amoksycylina, piperacylina), cefalosporyny/cefemy (pięć generacji o rosnącym spektrum wobec bakterii Gram-ujemnych), karbapenemy (imipenem, meropenem – najszersze spektrum spośród β -laktamów) oraz monobaktamy (aztreonam, aktywny wobec tlenowych pałeczek Gram-ujemnych). Odrębną podgrupą są inhibitory β -laktamaz (kwas klawulanowy, sulbaktam, tazobaktam) stosowane w połączeniu z antybiotykami β -laktamowymi w celu pokonania enzymatycznych mechanizmów oporności [24].

Glikopeptydy (wankomycyna, teikoplanina) działają przez hamowanie syntezy peptydoglikanu na etapie transpeptydacji, wiążąc się bezpośrednio z terminalnym dipeptydem D-Ala-D-Ala i blokując elongację łańcuchów peptydoglikanu. Ich spektrum działania ogranicza się do bakterii Gram-dodatnich [25]. Aminoglikozydy (gentamycyna, amikacyna, streptomycyna) wiążą się z podjednostką 30S rybosomu, zaburzając odczyt mRNA i syntezę białek, wykazując działanie bakteriobójcze wobec szerokiego spektrum bakterii Gram-ujemnych i wybranych Gram-dodatnich [26]. Makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna) i linkozamidy (klindamycyna) hamują syntezę białek przez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomu, działają one przede wszystkim bakteriostatycznie i są szczególnie cenne w zakażeniach patogenami atypowymi (*Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*) [26]. Tetracykliny (tetracyklina, doksycyklina) blokują podjednostkę 30S i wykazują szerokie spektrum obejmujące bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne i wewnątrzkomórkowe [23, 26]. Fluorochinolony (ciproflaksacyna, lewoflaksacyna, moksyflokscacyna) hamują DNA-gyrazy i topoizomerazy IV, zaburzając replikację i transkrypcję DNA [27,28]. Sulfoamidy i kotrimoksazol (trimetoprim + sulfametoksazol) działają antagonistycznie wobec szlaku biosyntezy kwasu foliowego, hamując kolejno DHPS i DHFR [29]. Do klas o węższych wskazaniach należą polimyksyny (kolistyna, polimyksyna B) – lipopeptydowe antybiotyki ostatniej szansy aktywne wobec wielolekoopornych pałeczek Gram-ujemnych poprzez dezorganizację zewnętrznej błony komórkowej [12,30].

3.2. Nowe klasy antybiotyków

Przez niemal cztery dekady (od lat 60. do końca XX wieku) nie wprowadzono żadnej fundamentalnie nowej klasy antybiotyków, co czyniło wydarzenie z początku XXI wieku przełomem dla medycyny zakaźnej. W 2000 roku FDA zatwierdziła linezolid, pierwszego przedstawiciela oksazolidinonów, całkowicie syntetycznej klasy o unikalnym mechanizmie działania polegającym na wiązaniu się z miejscem P podjednostki 50S rybosomu i blokowaniu tworzenia kompleksu inicjacji translacji [31,32]. Brak genów oporności preegzystujących wśród bakterii Gram-dodatnich czynił go przełomem w leczeniu MRSA i VRE [32]. W 2003 roku FDA zaakceptowała daptomycynę – cykliczny lipopeptyd izolowany z *Streptomyces roseosporus*, który w obecności jonów Ca^{2+} wbudowuje się w błonę cytoplazmatyczną bakterii Gram-dodatnich, powodując depolaryzację i wyciek jonów potasowych prowadzących do śmierci komórki. Daptomycyna pozostaje kluczowym lekiem wobec bakterii wywołanych przez *Staphylococcus aureus* i enterokoki odporne na glikopeptydy [33,34]. Kolejnym kamieniem milowym nastąpił w 2010 roku, gdy zatwierdzono ceftarolinę, cefalosporynę V generacji zdolną do wiązania z PBP2a – białkiem odpowiedzialnym za oporność na MRSA, co uczyniło ją pierwszym β -laktamem skutecznym wobec szczepów metycylinoopornych [24].

Lata 2018-2019 przyniosły kolejną falę zatwierdzeń z nowych lub znacząco zmodyfikowanych klas. FDA zaakceptowała erawacyklinę i omadacyklinę – fluorocyklinowe pochodne tetracyklin czwartej generacji o rozszerzonym spektrum wobec organizmów opornych na klasyczne tetracykliny [35]. W sierpniu 2019 roku zatwierdzono lefamulin – pierwszy systemowy przedstawiciel pleuromutyliny dla zastosowania u ludzi. Klasa ta działa przez wiązanie się z centrum peptydylotransferazowym

podjednostki 50S rybosomu w miejscu strukturalnie odmiennym od makrolidów i linkosamidów, co minimalizuje ryzyko krzyżowej oporności [36, 37]. W tym samym roku zatwierdzono cefiderocol – cefalosporynę sideroforową, wykorzystującą mechanizm działania konia trojańskiego. Cefiderocol wykorzystuje żelazozależne systemy transportu bakteryjnego do penetracji błony komórkowej pałeczek Gram-ujemnych, w tym wysoce opornego *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* [38, 39]. Najnowszym osiągnięciem jest gepotidacyna (Blujepa), zatwierdzona w 2024 roku jako pierwsza od prawie trzech dekad doustna molekula o nowym mechanizmie – triazaacenaftylen hamujący jednocześnie obie gyrazy i topoizomeryzy IV, co drastycznie ogranicza możliwość selekcji oporności [40].

4. Mechanizmy działania antybiotyków

4.1. Inhibicja syntezy ściany komórkowej bakterii

Ściana komórkowa bakterii zbudowana jest przede wszystkim z peptydoglikanu i pełni funkcję ochronną oraz strukturalną, zapewniając komórce odporność na ciśnienie osmotyczne. Antybiotyki β -laktamowe hamują syntezę peptydoglikanu poprzez kowalencyjne wiązanie się z białkami wiążącymi penicylinę (PBP), odpowiedzialnym za katalizowanie reakcji transpeptydacji sieciującej łańcuch peptydoglikanu. Zablokowanie aktywności PBP prowadzi do akumulacji prekursorów ściany komórkowej i w konsekwencji do lizy bakterii, ponieważ komórka traci integralność strukturalną pod wpływem ciśnienia osmotycznego [23,24,41]. Glikopeptydy działają odmiennie – wiążą się z terminalnym fragmentem D-Ala-D-Ala lipidowych prekursorów peptydoglikanu, fizycznie blokując dostęp transpeptydaz i transglikozylaz do substratu, co uniemożliwia rozbudowę siatki ściany komórkowej [25]. Fosfomycyna z kolei hamuje wczesny etap biosyntezy peptydoglikanu poprzez inaktywację enzymu MurA (UDP-N-acetyloglukozamino-3-enolpirogronylotransferazy), co blokuje tworzenie pierwszego zaangażowanego prekursora szlaku syntezy ściany. Spektrum działania inhibitorów syntezy ściany komórkowej obejmuje zarówno bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne, choć grubsza warstwa peptydoglikanu bakterii Gram-dodatnich czyni je szczególnie wrażliwymi na tego typu antybiotyki [42].

4.2. Inhibicja syntezy białek

Biosynteza białek w komórce bakteryjnej przebiega w rybosomach 70S (złożonych z podjednostek 30S i 50S) i stanowi cel dla licznych klas antybiotyków. Aminoglikozydy wiążą się z podjednostką 30S rybosomów bakteryjnych, a dokładnie z fragmentem 16S rRNA w centrum dekodowania. To wiązanie zaburza odczytywanie kodonu mRNA przez antykodon tRNA, prowadząc do wbudowywania błędnych aminokwasów do syntezowanego łańcucha polipeptydowego. Aminoglikozydy również stymulują przedwczesną translację rybosomu i zakłócają składanie podjednostki 30S, wykazując efekt bakteriobójczy [43,44]. Tetracykliny wiążą się odwracalnie z podjednostką 30S i blokują przyłączenie aminoacylo-tRNA do miejsca A rybosomów, co powoduje zatrzymanie wydłużania łańcucha polipeptydowego – mechanizm ten dotyczy zarówno etapu elongacji, jak i inicjacji translacji [43,45]. Antybiotyki oddziałujące na podjednostkę 50S to przede wszystkim makrolidy, linkosamidy oraz chloramfenikol. Makrolidy wiążą się z tunelem wyjścia polipeptydu w podjednostce 50S, blokując przemieszczanie się nowo syntetyzowanego łańcucha peptydowego i powodując przedwczesne odpadanie rybosomu od mRNA. Chloramfenikol i linezolid (oksazolidynon) działają na centrum peptydylotransferazy podjednostki 50S, hamując tworzenie wiązania peptydowego pomiędzy kolejnymi aminokwasami. Selektywność tych antybiotyków wobec rybosomów bakteryjnych, różniących się od rybosomów eukariotycznych, decyduje o ich akceptowalnym profilu bezpieczeństwa klinicznego [26].

4.3. Inhibicja replikacji i transkrypcji DNA

Utrzymanie integralności i aktywności kwasów nukleinowych stanowi kolejny istotny cel terapeutyczny. Fluorochinolony wywierają efekt bakteriobójczy poprzez tworzenie trwałych kompleksów z dwoma enzymami klasy II topoiizomeraz: gyrazą DNA (topoiizomeraza II) oraz topoiizomerazą IV. Gyraza wprowadza ujemne superzwoje do dupleksu DNA, niezbędne dla replikacji i transkrypcji, natomiast topoiizomeraza IV rozgałęzia chromosomy potomne po replikacji. Fluorochinolony stabilizują kompleksy enzym–DNA po przecięciu nici, uniemożliwiając ich religację, co skutkuje powstawaniem pęknięć dwuniciowych DNA i indukuje odpowiedź SOS prowadzącą do śmierci komórki [46]. Ryfamycyny, do których należy rifampicyna, blokują inny etap metabolizmu informacji genetycznej – działają poprzez wiązanie się z podjednostką β bakteryjnej polimerazy RNA (rpoB), hamując elongację transkryptu mRNA już po inicjacji transkrypcji [47]. Wysoka swoistość wobec bakteryjnej polimerazy RNA czyni rifampicynę szczególnie użyteczną w terapii gruźlicy i innych zakażeń mykobakteriami, choć jej szerokie stosowanie w monoterapii szybko selekcjonuje mutanty odporne [47].

4.4. Inhibicja metabolizmu kwasu foliowego

Kwas foliowy jest niezbędnym kofaktorem bakteryjnych reakcji enzymatycznych związanych z syntezą puryn, tymidyny i niektórych aminokwasów. Ponieważ komórki ludzkie pozyskują foliany z diety i nie posiadają własnego szlaku ich biosyntezy, bakteryjne enzymy szlaku kwasu foliowego stanowią wysoce selektywne cele terapeutyczne [29]. Sulfonamidy są strukturalnymi analogami kwasu p-aminobenzoowego (PABA) – substratu syntazy dihydropteroilowej (DHPS) – i w drodze kompetycyjnego antagonizmu blokują syntezę dihydropteroinianu, wczesnego prekursora kwasu foliowego. Trimetoprim działa na dalszym etapie tego szlaku: inhibuje reduktazę dihydrofolianową (DHFR), enzymem przekształcającą dihydrofolian (DHF) w tetrahydrofolian (THF), czyli aktywną formę kwasu foliowego wymaganą przez syntezę nukleotydów [29]. Połączenie sulfonamidu z trimetoprimem (ko-trimoksazol) wykazuje działanie synergistyczne – blokując dwa kolejne enzymy w tym samym szlaku metabolicznym, uzyskuje się efekt sekwencyjnej blokady, co znacząco zwiększa aktywność przeciwbakteryjną i utrudnia selekcję szczepów opornych [29].

4.5. Dezorganizacja błony komórkowej

Błona komórkowa bakterii jest strukturą dynamiczną, kluczową dla utrzymania gradientów jonowych, potencjału elektrochemicznego i selektywnej przepuszczalności. Polimyksyny to antybiotyki lipopeptydowe działające przede wszystkim na bakterie Gram-ujemne. Ich mechanizm polega na elektrostatycznym wiązaniu się kationowej części cząsteczki z anionowymi resztami fosforanowymi lipopolisacharydu (LPS) błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych, co wypiera dwuwartościowe kationy (Mg^{2+} , Ca^{2+}) stabilizujące LPS i prowadzi do jej destabilizacji. Następnie polimyksyny wnikają do błony cytoplazmatycznej i zaburzają jej spójność w sposób przypominający działanie detergentów – powodują powstawanie porów jonowych, wyciek ATP, aminokwasów i jonów K^+ , a w konsekwencji śmierć komórki [48, 49]. Orytawancyna – lipoglikopeptyd – łączy w sobie inhibicję syntezy ściany komórkowej z dezorganizacją błony, co sprawia, że wykazuje aktywność nawet wobec szczepów opornych na wankomycynę [50]. Dezorganizacja błony komórkowej jest mechanizmem typowo bakteriobójczym, a jego unikalna natura sprawia, że antybiotyki działające tą drogą są szczególnie cenione w leczeniu zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje wielolekooporne, dla których inne klasy antybiotyków okazują się nieskuteczne [51].

5. Globalne zużycie antybiotyków

Współcześnie globalne zużycie antybiotyków utrzymuje się na niepokojąco wysokim poziomie. Szacuje się, że w medycynie łączne zużycie antybiotyków na świecie w 2023 roku wyniosło 49.3 miliarda zdefiniowanych dawek dobowych (DDD) [52]. Za główne przyczyny tak dużej konsumpcji tych leków uważa się samoleczenie, przypisywanie antybiotyków w infekcjach wirusowych i presja pacjentów [23]. W sektorze rolno-spożywczym szacuje się zużycie antybiotyków w hodowli zwierząt na ok. 110 tys. ton w roku 2019 i prognozuje się wzrost o blisko 30% do 2040 roku, jeśli nadal się je będzie stosowało jako promotor wzrostu [53].

Konsekwencją tak dużego zużycia jest zanieczyszczenie środowiska. W latach 2014-2024 wykazano obecność 142 różnych antybiotyków, w tym produktów przemian i metabolitów, w wodach powierzchniowych i gruntowych. Najwyższe skumulowane stężenia, dochodzące do 781.98 ng/l, zaobserwowano w krajach o niskich i średnich dochodach. Występowanie antybiotyków w środowisku wodnym wiąże się z niewłaściwym użytkowaniem i niezdolnością oczyszczalni ścieków do usunięcia tych związków, stanowiąc tym samym zagrożenie dla organizmów żywych [54]. Wysoka konsumpcja antybiotyków wiąże się także ze wzrostem oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe patogenów bakteryjnych.

6. Oporność na antybiotyki

Antybiotykooporność (AMR – *Antimicrobial resistance*) uznawana jest przez WHO za jedno z priorytetowych zagrożeń w sektorze zdrowotnym. Szczególne znaczenie kliniczne mają tzw. patogeny ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* i gatunki *Enterobacter*) i bakterie *E. coli*, odpowiedzialne za większość zakażeń szpitalnych o opornym fenotypie [55]. Konsekwencje ekonomiczne związane z AMR są ogromne – w samych Stanach Zjednoczonych koszty szpitalnej opieki związane z leczeniem wielolekoopornych infekcji bakteryjnych w 2017 roku oszacowano na 4.6 mld dolarów [55].

Skala problemu jest rozpatrywana w ramach koncepcji One Health, uznającej nierozzerwalną współzależność zdrowia człowieka, zwierząt i środowiska [56]. Podejście to podkreśla, że oporność nie jest zjawiskiem izolowanym wyłącznie w środowisku klinicznym – geny oporności wykrywa się w glebie, wodach powierzchniowych, ściekach komunalnych, a także w mikrobiomie zwierząt hodowlanych i towarzyszących. Zintegrowane systemy nadzoru epidemiologicznego, łączące dane z opieki zdrowotnej, weterynarii i środowiska, są kluczowym elementem walki z AMR, jednak dotychczas funkcjonują niemal wyłącznie w krajach o wysokim dochodzie [56,57].

U podstaw antybiotykooporności leżą molekularne mechanizmy obronne bakterii, które można podzielić na cztery główne kategorie. Pierwszym i najlepiej poznanym jest enzymatyczna inaktywacja antybiotyku – przykładem są β -laktamazy, hydrolizujące wiązanie β -laktamowe penicylin i cefalosporyn; wśród nich szczególnie groźne są β -laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL) oraz karbapenemazy (np. KPC, NDM-1) neutralizujące antybiotyki ostatniej szansy [12,57]. Drugi mechanizm to modyfikacja miejsca docelowego – mutacje w genach kodujących białka wiążące penicylinę (PBP) leżą u podstaw oporności *Staphylococcus aureus* na metycylinę (MRSA), natomiast zmiany w podjednostce 30S rybosomu zmniejszają powinowactwo aminoglikozydów [12,57]. Trzecim mechanizmem jest ograniczenie wnikania antybiotyku do komórki poprzez zmniejszenie przepuszczalności błony zewnętrznej oraz eliminację poryn [12,57]. Czwartym – aktywne usuwanie leku przez pompy efflux, zdolne do jednoczesnego wyrzucania wielu klas antybiotyków, co bezpośrednio przyczynia się do powstawania fenotypu wielolekoopornego (MDR) [12,57].

Rozprzestrzenianie się oporności w populacjach bakteryjnych odbywa się dwutorowo: przez selekcję klonalną (namnażanie się uprzednio opornych szczepów) oraz – znacznie szybciej – przez horyzontalny transfer genów (HGT). Trzy klasyczne szlaki HGT to koniugacja (bezpośredni kontakt komórka-komórka z transferem plazmidów), transformacja (pobieranie wolnego DNA ze

środowiska) i transdukcja (przeniesienie DNA za pośrednictwem bakteriofagów) [58-60]. Szczególne znaczenie epidemiologiczne ma koniugacja plazmidowa, ponieważ jeden plazmid może równocześnie kodować oporność na wiele klas antybiotyków, błyskawicznie konwertując wrażliwe bakterie w szczepy wielolekooporne [61]. W ostatnich latach opisano dodatkowo nowy, nieklasyczny mechanizm – wesidukcję (*vesiduction*) – polegający na przenoszeniu genów oporności w zewnętrznych pęcherzykach błonowych (OMV) bez konieczności bezpośredniego kontaktu komórkowego. Transfer ułatwiają mobilne elementy genetyczne: transpozony, sekwencje insercyjnej oraz integrony, zdolne do kumulowania kaset genowych oporności na pojedynczym elemencie ruchomym [59,60].

Nasilenie antybiotykooporności jest napędzane przez splot wzajemnie powiązanych czynników. Nadużywanie i nieracjonalne stosowanie antybiotyków w medycynie ludzkiej – w tym zlecenie terapii bez potwierdzenia bakteriologicznego, stosowanie antybiotyków w zakażeniach wirusowych oraz nieprzestrzeganie pełnych schematów terapeutycznych – stanowi główny czynnik selekcji szczepów opornych [62]. Równoległym problemem jest masowe stosowanie antybiotyków w produkcji zwierzęcej, zarówno leczniczo, jak i profilaktycznie lub jako promotory wzrostu, co generuje rezerwuar genów oporności transferowalnych na drobnoustroje chorobotwórcze dla człowieka [63, 64]. Skażenie środowiska antybiotykami i genami oporności poprzez ścieki komunalne, spływ z pól oraz odpady szpitalne tworzy dodatkowy „rezerwuar środowiskowy”, sprzyjający selekcji i transferowi oporności poza środowiskiem klinicznym [64].

7. Strategie przeciwdziałania antybiotykooporności

Wielokierunkowe strategie walki z antybiotykoopornością obejmują jednocześnie poszukiwanie nowych środków terapeutycznych, wdrażanie programów racjonalnej antybiotykoterapii oraz regulację użycia antybiotyków. Mimo pilności problemu rozwiązania kliniczne wydają się być niewystarczające. Analiza WHO z 2023 roku wykazała, że większość kandydatów klinicznych stanowi modyfikację istniejących już klas antybiotyków, a nie związki o nowych mechanizmach działania [65]. Do nielicznych wyjątków możemy zaliczyć cefiderocol – cefalosporynę sideroforową [38] aktywną wobec wielolekoopornych pałeczek Gram-ujemnych, w tym *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae*, wskazanych przez WHO jako patogeny priorytetowe [66].

W obszarze innowacji farmakologicznych obiecującym kierunkiem są koniugaty nanocząstek metali (np. srebra, złota, cynku) z antybiotykami (MNP-antybiotyki), wykazujące działania synergistyczne wobec szczepów opornych [67]. Jako alternatywne strategie terapeutyczne rozwijane są także terapia bakteriofagami i peptydami przeciwdrobnoustrojowymi, które mogą uzupełniać lub zastępować klasyczną antybiotykoterapię w przypadku zakażeń wielolekoopornych [68].

Równolegle kluczową rolę odgrywają szpitalne programy zarządzania antybiotykoterapią. W Stanach Zjednoczonych ich wdrożenie wzrosło z 41% szpitali w 2014 roku do 95% w 2021 roku, a programy wspólnie koordynowane przez lekarzy i farmaceutów klinicznych upowszechniły się z 23% do 64% [69]. W wymiarze sektorowym istotne znaczenie mają regulacje prawne dotyczące stosowania antybiotyków w rolnictwie: Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady UE 2019/6 zakazuje profilaktycznego stosowania antybiotyków grupowo w hodowli zwierząt oraz eliminuje określone klasy antybiotyków z weterynarii, wzmacniając zasady odpowiedzialnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych [70]. Kompleksowe podejście do AMR wymaga synergii między sferą badawczo-rozwojową, opieką kliniczną, nadzorem środowiskowym i regulacjami prawnymi, zgodnie z koncepcją One Health [54,55,71].

8. Podsumowanie i konkluzja

Antybiotyki od chwili odkrycia penicyliny przez Alexandra Fleminga w 1928 roku stanowią fundament współczesnej medycyny, umożliwiając skuteczne leczenie zakażeń bakteryjnych

i przeprowadzanie zaawansowanych procedur chirurgicznych. Niniejszy artykuł przedstawia kompleksowe ujęcie tej grupy leków – od jej historii i klasyfikacji, przez mechanizmy działania, aż po współczesne wyzwania związane z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR). Wśród omówionych klas wyróżniono β -laktamy, glikopeptydy, aminoglikozydy, makrolidy, fluorochinolony i polimyksyny, których działanie opiera się na inhibicji syntezy ściany komórkowej, hamowaniu syntezy białek lub kwasów nukleinowych, a także dezorganizacji błony komórkowej. Podkreślono, że po tzw. „złotej erze” odkryć przypadającej na lata 40.–70. XX wieku nastąpił dramatyczny spadek liczby nowych klas antybiotyków, a nieliczne przełomy ostatnich dekad – jak linezolid, daptomycyna, cefiderocol czy zatwierdzona w 2024 roku gepotidacyna – stanowią wyjątki na tle dominujących modyfikacji już istniejących związków.

Artykuł wskazuje, że globalne zużycie antybiotyków – szacowane w 2023 roku na 49,3 miliarda zdefiniowanych dawek dobowych – w połączeniu z ich masowym stosowaniem w produkcji zwierzęcej i skażeniem środowiska wodnego napędza narastającą selekcję szczepów opornych. Molekularne mechanizmy oporności są błyskawicznie przenoszone między drobnoustrojami za pośrednictwem horyzontalnego transferu genów. Zjawisko to, rozpatrywane w ramach koncepcji One Health, przekracza granice środowiska klinicznego i obejmuje ekosystemy glebowe, wodne oraz łańcuch pokarmowy.

Antybiotykooporność stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań zdrowotnych XXI wieku. Prognozy wskazują, że bez skutecznych działań AMR może odpowiadać za 10 milionów zgonów rocznie do 2050 roku, co stawia ją w jednym rzędzie z najgroźniejszymi chorobami cywilizacyjnymi. Odpowiedź na to zagrożenie musi mieć charakter wielosektorowy i wielopoziomowy – żadna pojedyncza strategia nie jest w stanie samodzielnie zahamować narastającej oporności.

W wymiarze terapeutycznym kluczowe znaczenie mają zarówno nowe narzędzia biotechnologiczne – *genome mining*, edycja CRISPR-Cas9, koniugaty nanocząstek metali z antybiotykami, terapia bakteriofagami i peptydami przeciwdrobnoustrojowymi – jak i racjonalizacja stosowania już dostępnych leków poprzez szpitalne programy stewardship. W wymiarze regulacyjnym niezbędne są wiążące przepisy ograniczające profilaktyczne i promotorskie stosowanie antybiotyków w hodowli zwierząt, czego przykładem jest unijne Rozporządzenie 2019/6. Wreszcie w wymiarze środowiskowym konieczne jest opracowanie skuteczniejszych technologii usuwania antybiotyków ze ścieków komunalnych i rolniczych.

Paradoks zawarty w tytule artykułu – remedium czy przekleństwo? – odzwierciedla dwoistą naturę antybiotyków: substancji, które zrewolucjonizowały medycynę, lecz których nadużycie zagraża skuteczności ich własnego działania. Odpowiedzialne zarządzanie tą klasą leków, spójne podejście One Health oraz trwałe inwestycje w badania nad nowymi mechanizmami działania są warunkiem zachowania terapeutycznej wartości antybiotyków dla przyszłych pokoleń.

Literatura

- [1] Laskin, A. I., Bennett, J. W., Gadd, G. M. (2002). *Adv. Appl. Microbiol.* 51.
- [2] Waksman, S. A. (1947). What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia* (39), 565-569.
- [3] Patrick, G. Krótkie wykłady Chemia leków. Warszawa: PWN
- [4] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (dostęp: 05.05.2026)
- [5] O'Neill, J (2016). The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations
- [6] de Kraker, M., Stewardson, A. J., Harbarth, S. (2016). Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med.*
- [7] Tanaka, A. M. (2026). Pre- and Post-Antibiotic Epoch: Rethinking Antimicrobial Resistance. *Science Insights*, 2099-2102. <https://doi.org/10.15354/si.26.op105>
- [8] Gaynes, R. (2017). The Discovery of Penicillin – New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerging Infectious Diseases*, 23(5), 849–853. <https://doi.org/10.3201/eid2305.161556>
- [9] Fleming, A. (1929). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Bull World Health Organ.* 2001

- [10] Chhabra, S., Taksande, A. B., Munjewar, P. (2024). The Penicillin Pioneer: Alexander Fleming's Journey to a Medical Breakthrough. *Cureus* 16(7): e65179. doi:10.7759/cureus.65179
- [11] Schatz, A., Bugie, E., Waksman, S. (1944). Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Clinical orthopaedics and related research* 2005, 3-6
- [12] Ralhan, K., Iyer, K., Diaz, L., Bird, R., Maind, A., Zhou, Q. A. (2024). Navigating Antibacterial Frontiers: A Panoramic Exploration of Antibacterial Landscapes, Resistance Mechanisms, and Emerging Therapeutic Strategies. *ACS infectious diseases*, 1483-1519
- [13] Erlich, J., Bartz, O. R., Smith, R. M., Joslyn, D. A., Burkholder, P. R. (1947), Chloromycetin, a New Antibiotic From A Soil Actinomycete. *Science (New York, N.Y.)*.
- [14] Hryniewicz, W., Strużycka, I. (2023). Antybiotykooporność – dokąd zmierzamy? *Postępy Mikrobiologii*, 75-82.
- [15] Stennett, H. L., Back, C. R., Race, P. R. (2022) Derivation of Precise and Consistent Timeline for Antibiotic Development. *Antibiotisc (Basel, Switzerland)*.
https://doi.org/10.3390/antibiotics11091237
- [16] Klug, D. M., Idris, F. I., Blasovich, M. A., von Delf, F., Dowson, C. G., Kirchhelle, C., ... Tood, M. H. (2021). There is no market for new antibiotics: this allows an open approach to research and development [version 1; peer review: 3 approved]. *Wellcome open research*.
doi:https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16847.1
- [17] Ling, L. L., Schneider, T., Peoples, A. J., Spoering, A. L., Engels, I., Conlon, B. P., Mueller, A., Schäberle, T. F., Hughes, D. E., Epstein, S., Jones, M., Lazarides, L., Steadman, V. A., Cohen, D. R., Felix, C. R., Fetterman, K. A., Millett, W. P., Nitti, A. G., Zullo, A. M., Chen, C., ... Lewis, K. (2015). A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*, 517(7535), 455–459.
https://doi.org/10.1038/nature14098
- [18] Hutchings, M. I., Truman, A. W., Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, vol. 51, 72-80
- [19] Al-Karmalawy, A. A., Al-Dakhil, A., Ashour, N. A., ... Hawas, S. S. (2026). Designing the Next Generation of Antibiotics: Structure, SAR, and Strategy in Medicinal Chemistry (2000–2025). *Medicinal Research Reviews*, 1-51, https://doi.org/10.1002/med.70053.
- [20] Berti, V., & Armand-Lefevre, L. (2025). Mécanismes d'action des antibiotiques. *médecine/sciences*, 41(11), 888-899.
- [21] Mudenda, S., Daka, V., & Matafwali, S. K. (2023). World Health Organization AWaRe framework for antibiotic stewardship: Where are we now and where do we need to go? An expert viewpoint. *Antimicrobial stewardship & healthcare epidemiology : ASHE*, 3(1), e84.
https://doi.org/10.1017/ash.2023.164
- [22] Zanichelli, V., Sharland, M., Cappello, B., Moja, L., Getahun, H., Pessoa-Silva, C., ... & Huttner, B. (2023). The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance. *Bulletin of the World Health Organization*, 101(4), 290.
- [23] Halawa, E. M., Fadel, M., Al-Rabia, M. W., Behairy, A., Nauh, N. A., Abdo, M., ... Abdenn A., (2024) Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance, *Frontiers in pharmacology*, 14.
- [24] Turner, J., Muraoka, A., Bedenbaugh, M., Childress, B., Pernot, L., Wiencek, M., Peterson, Y. K. (2022). The Chemical Relationship Among Beta-Lactam Antibiotics and Potential Impacts on Reactivity and Decomposition. *Front. Microbiol.* 13:807955. doi: 10.3389/fmicb.2022.807955
- [25] Kang, H.-K., Park, Y. (2015). Glycopeptide antibiotics: Structure and mechanisms of action. *Journal of Bacteriology and Virology*, 45(2), 67-78
- [26] Krawczyk, S. J., Leśniczak-Staszak, M., Gowin, E. i Szaflaski, W. (2024). Mechanistic Insights into Clinically Relevant Ribosome-Targeting Antibiotics. *Biomolecules*, 14(10).
- [27] Bush, N. G., Diez-Santos, I. Abbott, L. R., Maxwell, A. (2020). Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(23).
- [28] Collins, J. A., Osheroff, N. (2024) Grase and Topoisomerase IV: Recycling Old Targets for New Antibacterial to Combat Fluoroquinolone Resistance. *ACS infectious diseases*, 10(4), 1097-1115.
- [29] Estrada, A., Wright, D. L., & Anderson, A. C. (2016). Antibacterial Antifolates: From Development through Resistance to the Next Generation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(8), a028324.
https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028324
- [30] Nang, S. C., Azad, M. A., Velkov, T., Zhou, Q. T., Jian, L. (2021). Rescuing the Last-Line Polymyxins: Achievements and Challenges. *Pharmacological reviews*, 73(2), 679-728
- [31] Moellering, R. C. (2003). Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial. *Ann Intern Med.* 138:135-142. doi:10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00015

- [32] Hashemian, S. M. R., Farhadi, T., & Ganjparvar, M. (2018). Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 1759–1767. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S164515>.
- [33] Tran, T.T., Munita, J.M. and Arias, C.A. (2015), Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1354: 32-53. <https://doi.org/10.1111/nyas.12948>
- [34] Rybak, M. (2006). The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, 12, 24-32
- [35] Andrei S, Droc G, Stefan G. (2019). FDA approved antibacterial drugs: 2018-2019. *Discoveries*, 7(4); e102. DOI:10.15190/d.2019.15
- [36] Dubey, A. P., Maggo, S., Karan, A., Singh, N. K., & Bhaskaran, S. (2019). Lefamulin: novel pleuromutilin drug for community acquired bacterial pneumonia. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 8(12), 2783–2790. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20195297>
- [37] Kourenti, D., Xu, E., Yin Sum Mok, I., Song, A., Karageorgopoulos, D. E., Armaganidis, A., Lipman, J., & Tsiodras, S. (2019). Novel Antibiotics for Multidrug-Resistant Gram-Positive Microorganisms. *Microorganisms*, 7(8), 270. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7080270>
- [38] Ong'uti, S., Czech, M., Robilotti, E., Holubar, M., (2022). Cefiderocol: A New Cephalosporin Stratagem Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 74(7), 1303-1312
- [39] Bianco, G., Boattini, M., Cricca, M., Diella, L., Gatti, M., Rossi, L., ... Gaiban, P. (2024). Updates on Activity, Efficacy and Emerging Mechanisms of Resistance to Cefiderocol. *Current issues in molecular biology*, 46(12), 14132-14153.
- [40] Ansari, S., Ali, S. (2026). Blujepa: A promising step forward in the fight against antibiotic-resistant UTIs. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 76(02), 300–300. <https://doi.org/10.47391/JPMA.31007>
- [41] Emami, A., & Bazargani, A. (2025). Pharmacological Effects of β -Lactam Antimicrobial: A Comprehensive Literature Review on Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Resistance Mechanisms. *Open Access J Pharma Sci and Drug*, 1(2), 1-9.
- [42] Silver, L. L. (2017). Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7(2), a025262.
- [43] Manjari, S. R., Mallery, C., & Banavali, N. K. (2026). How medically important antimicrobials bind to the 30S ribosomal subunit in a bacterial pathogen. *Biochemistry*.
- [44] Mehta, R., & Champney, W. S. (2002). 30S ribosomal subunit assembly is a target for inhibition by aminoglycosides in *Escherichia coli*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(5), 1546-1549.
- [45] Barrenechea, V., Vargas-Reyes, M., Quiliano, M., & Milón, P. (2021). A complementary mechanism of bacterial mRNA translation inhibition by tetracyclines. *Frontiers in microbiology*, 12, 682682.
- [46] Kamal El-sagheir, A. M., Abdelmesseeh Nekhala, I., Abd El-Gaber, M. K., Aboaraia, A. S., Persson, J., Schäfer, A. B., ... & Omar, F. A. (2023). N4-substituted piperazinyl norfloxacin derivatives with broad-spectrum activity and multiple mechanisms on gyrase, topoisomerase IV, and bacterial cell wall synthesis. *ACS bio & med chem Au*, 3(6), 494-506.
- [47] Hasan, C. M., Dutta, D., Nguyen, A. N. (2021). Revisiting Antibiotic Resistance: Mechanistic Foundations to Evolutionary Outlook. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(1), 40.
- [48] Velkov, T., Roberts, K. D., Nation, R. L., Thompson, P. E., & Li, J. (2013). Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future microbiology*, 8(6), 711–724. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.39>
- [49] Velkov, T., Roberts, K. D., Nation, R. L., Thompson, P. E., & Li, J. (2013). Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future microbiology*, 8(6), 711–724. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.39>
- [50] Kmeid, J., & Kanafani, Z. A. (2015). Oritavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: an evidence-based review. *Core Evidence*, 39-47.ble
- [51] Trimble, M. J., Mlynářčík, P., Kolář, M., & Hancock, R. E. (2016). Polymyxin: alternative mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(10), a025288.
- [52] Klein, E. Y., Impalli, I., Poleon, S., Denoel, P., Cipriano, M., Van Boeckel, T. P., ... Nandi, A. (2024). Global trends in antibiotic consumption during 2016-2023 and future projections through 2030. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 121(49).
- [53] Acosta, A., Trikaso, W., Nicolli, F., Van Boeckel, T. P., Cinardi, G., Song, J. (2025). The future of antibiotic use in livestock. *Nature communications*, 16(1), 2496.
- [54] Rosato, R., Castellani F., Ricci, M., Manucci, A., Di Simone, V., Scortichini, G., Saluti, G (2025). Antibiotics in the aquatic environment. A deep voyage across chemical occurrence data, socio-economic relationships and international policies on antimicrobial consumption and resistance within 2014-2024. *Science of Total Environment*, Vol. 1002

- [55] Russo, T. P., Minichino, A., Gargiulo, A., Varriale, L., Borrelli, L., Pace, A., ... Dipineto, L. (2022). Prevalence and Phenotypic Antimicrobial Resistance among ESKAPE Bacteria and Enterobacterales Strains in Wild Birds. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(12), 1825
- [56] Delpy, L., Astbury, C. C., Aenishaenslin, C., Ruckert, A., Penney, T. L., Wiktorowicz, M., ... & Bordier, M. (2024). Integrated surveillance systems for antibiotic resistance in a One Health context: a scoping review. *BMC Public Health*, 24(1), 1717.
- [57] Meade, E., Slattery, M. A., & Garvey, M. (2024). Antimicrobial resistance profile of zoonotic clinically relevant WHO priority pathogens. *Pathogens*, 13(11), 1006.
- [58] Wu, Z., Shao, X., & Wang, Q. (2025). Antibiotics and antibiotic resistance genes in the environment: Dissemination, ecological risks, and remediation approaches. *Microorganisms*, 13(8), 1763.
- [59] Tang, L., Yang, W., Yang, L., Lv, Y., & Zhang, J. (2026). Targeting Horizontal Gene Transfer to Combat Antimicrobial Resistance: A Review of Mechanisms, Drivers, and Multi-Omics Strategies. *Infection and Drug Resistance*, 589962.
- [60] Wachino, J. I. (2025). Horizontal Gene Transfer Systems for Spread of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Microbiology and Immunology*, 69(7), 367-376.
- [61] Capparelli, R., Iannelli, D. (2025). The Role of Plasmids in Antibiotic-resistance: Klebsiella pneumoniae as a Model. *Journal of Advances in Medical Sciences*, vol. 2, 10.52106/3066-344X.1012
- [62] Hasan, M. S. (2026). Microbial Resistance in the Modern Era: A Growing Global Health Threat. *Journal of Netrokona Medical College*, 3(1), 1-2.
- [63] Garcia-Gralls, C., Antoine, J., Larsen, J., Catry, B., Skov, R., Denis, O. (2012). Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398. *Epidemiology and Infection*, 140(3), 383-389.
- [64] Abate, T. A., Birhanu, A. G. (2025). Antibiotic Use in LiveStock and Environmental Antibiotic Resistance: A Narrative Review. *Environmental Health Insights*.
- [65] Melchiorri, D., Rocke, T., Alm, R. A., Cameron, A. M., Gigante, V. (2025). Addressing urgent priorities in antibiotic development: insights from WHO 2023 antibacterial clinical pipeline analyses. *The Lancet Microbe*.
- [66] Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., ... Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 318-327.
- [67] Abdullah, Jamil, T., Atif, M., Khaldi, S., Matwally, K., Yhaya, G., ... Cavalu, D. S. (2024). Recent Advances in the Development of Metal/Metal Oxide Nanoparticle and Antibiotic Conjugates (MNP–Antibiotics) to Address Antibiotic Resistance: Review and Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16).
- [68] Bo, L., Sun, H., Li, Y.-D., Zhu, J., Wurfel, J. N., Lin, H., Chen, Z.-S. (2024). Combating antimicrobial resistance: the silent war. *Fron. Pharmacol.* 15:1347750.
- [69] O’Leary, E. N., Neuhauser, M. M., McLees, A., Paek, M., Tappe, J. & Srinivasan, A. (2024). An Update From the National Healthcare Safety Network on Hospital Antibiotic Stewardship Programs in the United States, 2014–2021. *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 11, Issue 2.
- [70] Parlament Unii Europejskiej i Rada Unii Europejskiej (2019). Rozporządzenie 2019/6 w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające dyrektywę 2001/82/WE.
- [71] Williams-Nguyen, J., Sallach, J. B., Bartelt-Hunt, S., Boxall, A. B., Durso, L. M., McLain, J. E., ... Zilles, J. L. (2016). Antibiotics and Antibiotic Resistance in Agroecosystems: State of the Science. *Journal of environmental quality*, 45(2), 394-406.