

Výchozí zdroje racionální antibiotické léčby bakteriálních infekcí

doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.,
MUDr. Jindra Lochmannová jr.

V práci jsou diskutovány výchozí zdroje antibiotické léčby bakteriálních infekcí. Na základě uvedených údajů jsou formulována možná schémata antibiototerapie vybraných onemocnění v komunitním prostředí.

Klíčová slova: bakteriální infekce, antibiotická léčba.

Aplikace antimikrobních léčiv je nedílnou součástí terapie bakteriálních infekcí v komunitě i nemocničních zařízeních. Antibiotická léčba má však specifický charakter vycházející ze schopnosti bakterií vytvářet a šířit rezistenci k antimikrobním přípravkům.

Objev penicilinu a jeho uvedení do praxe ve čtyřicátých letech 20. století, následovaný dalšími antimikrobními přípravky, představoval důležitý zlom v medicíně, protože do této doby byly bakteriální infekce nejdůležitější příčinou mortality, zvláště u dětí a starších pacientů. Po penicilinu se postupně v terapeutické praxi objevovaly další přípravky (tetracyklin, streptomycin, erytromycin, chloramfenikol a další) a v souvislosti s jejich používáním se dokonce uvažovalo o vymizení bakteriálních onemocnění jako zdravotnického problému. Na základě těchto názorů se začalo podceňovat dodržování hygienicko-epidemiologických režimů ve zdravotnických zařízeních. Další nepříznivou skutečností bylo šíření názoru, že antibiotikum je lépe podat i v nejasných případech a „pokud nepomůže, tak alespoň neublíží“. Současně se aplikace antibiotik stala v řadě případů i prvkem alibizmu z nedostatku diagnostické rozvahy a následkem bylo přesvědčení celé řady lékařů, že v podstatě není vůbec nutné a ani důležité zjišťovat etiologické agens, protože hlavně širokospektrá antibiotika vše vyřeší. Negativně se dále projevil i tlak laické veřejnosti, kdy řada pacientů si podání antibiotika přímo vynucuje. Lékař je velmi často postaven do situace, kdy pacient léčebnému postupu bez aplikace antibiotika (i když je v konkrétním případě zcela zbytečná) nedůvěřuje.

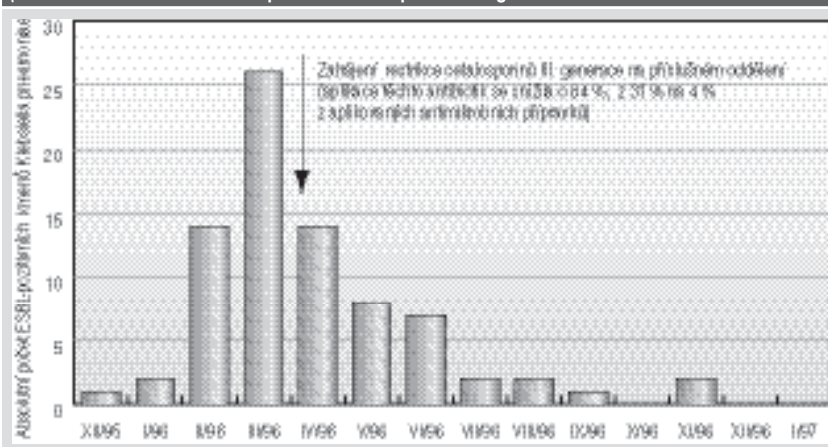
V současné době je zřejmé, že dochází ke zvyšování odolnosti bakterií vůči antibiotické léčbě a nejdůležitější příčinou tohoto vývoje

je právě selekční tlak antibiotik. Tuto skutečnost lze v nemocničním prostředí doložit nejen řadou zahraničních prací, ale i zkušenostmi z pracovišť v České republice (2, 9, 14, 15). Jako příklad lze uvést negativní vliv nadměrné spotřeby cefalosporinů III. generace (např. cefotaximu, ceftazidimu, ceftriaxonu) na zvyšující se frekvenci enterobakterií, produkujících širokospektré β -laktamázy, které následně

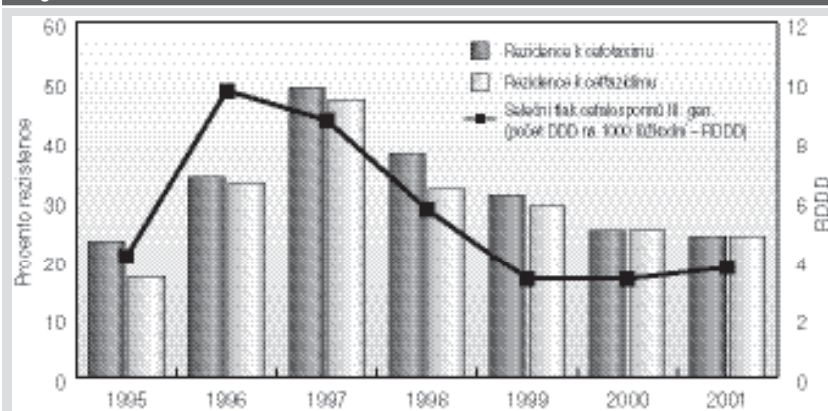
podmiňují bakteriální rezistenci k těmto antibiotikům (5). Graf 1 dokumentuje výskyt kmenů *Klebsiella pneumoniae* s produkcí plasmidové kódovaných širokospektrých β -laktamáz ESBL na konkrétním oddělení v souvislosti s používáním cefalosporinů III. generace. Epidemický výskyt uvedených bakteriálních kmenů souvisel s nadměrným používáním ceftazidimu a cefotaximu, jejichž podíl na antibiotické léčbě činil před zahájením restriktce 31% a následkem změny v aplikaci antimikrobních přípravků klesl na 4%. V souladu s poklesem selekčního tlaku a důraznými hygienicko-epidemiologickými režimy došlo k významnému omezení četnosti kmenů *Klebsiella pneumoniae* s produkcí uvedených širokospektrých β -laktamáz.

Dalším příkladem negativního vlivu selekčního tlaku antibiotik a možnosti ovlivnění šíření bakteriální rezistence jejich racionálním používáním je vývoj rezistence *Enterobacter cloacae* ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNO) v závislosti na spotřebě cefalosporinů III. generace (graf 2). Z výsledků je zřejmé, že pokles selekčního tlaku uvedených antibiotik je následován i poklesem četnosti rezistentních kmenů *Enterobacter cloacae* (6).

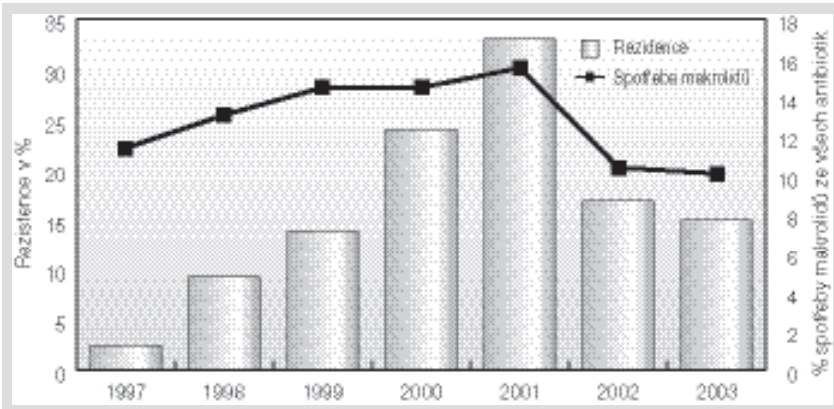
Graf 1. Frekvence výskytu kmenů *Klebsiella pneumoniae* s produkcí širokospektrých β -laktamáz v závislosti na aplikaci cefalosporinů III. generace



Graf 2. Vývoj rezistence *Enterobacter cloacae* ve FNO v závislosti na spotřebě cefalosporinů III. generace



Graf 3. Spotřeba makrolidů a vývoj rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu v období 1997–2003 v okrese Olomouc



Problematika vzniku a šíření multirezistentních bakteriálních kmenů byla do nedávné doby soustředěna spíše ve zdravotnických institucích, kde měla negativní dopad především u nozokomiálních infekcí. Ke zvyšování četnosti bakteriálních kmenů s nebezpečným rozsahem rezistence k antibiotikům však dochází i mezi původci komunitních infekcí. Závažným celosvětovým problémem v komunitní oblasti je například stoupající výskyt penicilin-rezistentních pneumokoků, jejichž průměrná frekvence dosahuje v České republice 5–6% (16, 17, 18, 19). Hlavní nebezpečí spočívá u pneumokoků s vysokou rezistencí na penicilin, kdy minimální inhibiční koncentrace (MIC) penicilinu dosahují a přesahují hodnotu 2 mg/l. Tyto kmeny jsou často rezistentní i na cefalosporiny III. generace a z tohoto důvodu hrozí selhání cefalosporinové terapie. Je nutné připomenout, že právě u pneumokokových meningitid, u nichž byla jako iniciální léčba použita aplikace cefotaximu nebo ceftriaxonu, je tato možnost velmi závažná. Podle výsledků Národní referenční laboratoře pro antibiotika (SZÚ Praha) je v České republice převážná většina penicilin-rezistentních kmenů *Streptococcus pneumoniae*, izolovaných od pacientů s infekcí, rezistentních pouze v nízkém stupni (MIC se pohybují v rozmezí 0,125–1 mg/l) (17). V terapii lze proto použít přiměřeně vyšší dávky penicilinu event. amoxicilinu (16, 17).

Dalším příkladem je vzestup rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu. Graf 3 dokumentuje konkrétní souvislost mezi frekvencí erytromycin-rezistentních kmenů *Streptococcus pyogenes* a selektivním tlakem aplikovaných makrolidů v okrese Olomouc (8).

Uvedená rezistence k erytromycinu je v případě MLS_B fenotypu zkřížená i s ostatními makrolidy, linkomycinem, klindamycinem a streptograminem B. Lze tedy konstatovat,

že klinický význam rezistence *Streptococcus pyogenes* k makrolidům je značný a vyžaduje řešení. Jednou z možností je důsledná aplikace penicilinu jako léku první volby u bakteriálních infekcí horních cest dýchacích. Používání makrolidů je indikováno pouze u pacientů s alergií na beta-laktamová antibiotika a v případě infekcí způsobených chlamydiemi a mykoplazmaty.

Důležitým předpokladem prevence vývoje bakteriální rezistence a s tím souvisejících problémů v terapii onemocnění vyvolaných multirezistentními kmeny je dodržování zásad antibiotické politiky, kterou lze definovat jako souhrn opatření pro účinné a bezpečné používání antimikrobních přípravků (11,12). Jejím cílem je zajistit vysokou odbornou úroveň antimikrobní léčby, omezit vznik a šíření rezistentních mikroorganismů a zachovat tak co nejdelší účinnost antibiotik (11). Obecné východisko lze definovat dvěma základními postuláty:

- dělat „správné věci“, resp. léčit bakteriální infekce a ne virová onemocnění, titry protilátka nebo febrilní stavy jiné etiologie,
- dělat správné věci správným směrem, resp. aplikovat antimikrobní přípravky v souladu s výsledky surveillance bakteriální rezistence v jejím plném rozsahu.

V řadě případů není možné aplikovat antibiotika na základě identifikace patogenní bakterie a stanovení její citlivosti k antimikrobním přípravkům (cílená antibiotická léčba). Postupuje se tak hlavně u akutních bakteriálních infekcí, kde je riziko časové prodlevy, jako jsou například septické stavy, meningitidy, pyelonitidy, těžce probíhající pneumonie atd. V těchto případech je nutné použít iniciální (necílenou) antibioterapii. To však neznamená, že lze aplikovat antibiotika bez úvahy, ale naopak, vyžaduje to důsledné zhodnocení

řady výchozích informací, které lze definovat následujícími body:

- znalosti o mikrobiálním osídlení místa infekce,
- znalosti o mikrobech, které se při postižení daného orgánu nejčastěji uplatňují,
- informace o epidemiologické a eventuálně i nozokomiální situaci v konkrétní epidemiologické jednotce,
- informace o rezistenci nejdůležitějších bakteriálních patogenů (včetně jejího vývoje),
- znalosti o mikrobiologických a farmakologických vlastnostech antibiotik, která přicházejí v úvahu (spektrum účinku, typ účinku, biologická dostupnost, průnik do tkání atd.),
- znalosti o pacientovi:
 - věk,
 - funkce ledvin a jater,
 - alergická predispozice,
 - délka hospitalizace pacienta na oddělení,
 - lokalizace prokázané nebo pravděpodobné bakteriální infekce,
 - klinická forma infekce (lehký, středně těžký nebo těžký průběh),
 - stav imunitního systému,
 - předcházející antibiotická léčba,
 - výsledky bakteriologického monitorování pacienta a event. další parametry.

Aplikace antibiotik je podmíněna lokálními zdroji informací a má tedy regionální charakter. Je však nutné připomenout i další, neméně důležitý zdroj dat, a to jsou obecně platné údaje o patogenetice bakteriálních infekcí a vlastnostech mikroorganismů, dále pak fakta o vlastnostech antibiotik (včetně jejich farmakokinetiky) a v neposlední řadě i výsledky surveillance bakteriální rezistence v konkrétní epidemiologické jednotce.

Zásadní otázkou však zůstává indikace antibiotické léčby. Aplikaci antibiotik je nutné považovat za rizikový faktor z pohledu selekce bakteriálních kmenů s vyšší mírou primární i sekundární rezistence. Z tohoto důvodu by měla být antibiotická léčba omezena pouze na klinicky prokázané bakteriální infekce, event. velmi pravděpodobné. Aplikaci antibiotik jen z důvodu tzv. „pokrytí pacienta“ je nutné odmítnout jako neopodstatněnou a rizikovou.

Při rozhodování, které antibiotikum použít, je nutné komplexně zvážit klinický stav pacienta. U těžších infekcí s perakutním průběhem a u pacientů s oslabenou imunitou je vhodněj-



Tabulka 1. Přehled primárně baktericidních a bakteriostatických antibiotik	
Primárně baktericidní antibiotika	Primárně bakteriostatická antibiotika
peniciliny cefalosporiny monobaktamy karbapenemy aminoglykosidy peptidy glykopeptidy ansamyciny nitroimidazoly fluorochinolony nitrofurantoin oxazolidinony streptograminy	chloramfenikol tetracykliny makrolidy linkosamidy sulfonamidy imidazoly glycylcykliny

ší použít antibiotika baktericidní, která infekční agens usmrcují. U lehkých či středně těžkých infekcí lze volit léky bakteriostatické, které zastavují růst a množení bakterie (tabulka 1). V některých případech lze vyčkat na závěr mikrobiologického vyšetření, jehož orientační výsledek je k dispozici do 24 h po odběru biologického materiálu. Např. v případě tonsilitid a faryngitid je možné odebrat výtěr z krku a antibiotickou léčbu zahájit pouze v případě pozitivní kultivace *Streptococcus pyogenes*, event. některých dalších, málo frekventních bakteriálních původců (β -hemolytických streptokoků skupin C, F a G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*).

K velmi důležitým faktorům úspěšné antimikrobní léčby patří dále dodržování dávkovacích

intervalů. Jejich nedodržení vede k poklesu účinných sérových koncentrací a vytváří podmínky pro selekci rezistentních bakteriálních mutant. Stejně i délka podávání musí být taková, aby patogenní bakterie byla zcela eliminována. Obecně lze doporučit aplikaci antibiotika ještě 2–3 dny po vymizení klinických příznaků (u běžných infekcí tato doba nejčastěji činí 7–10 dní), s výjimkou nekomplikovaných cystitid u žen, kde lze akceptovat 3 dny léčby.

Tabulka 2 uvádí možnosti antibiotické léčby nejčastějších bakteriálních infekcí v komunitním prostředí. V iniciační léčbě lze doporučit především základní antimikrobní léčiva (penicilin, amoxicilin, makrolidy, doxycyklin, kotrimoxazol, trimethoprim, nifuratel, event. nitrofurantoin). Aplikace účinnějších antibiotik (např. fluorochinolony, kombinovaných aminopenicilinů, cefalosporinů II. generace) by měla být omezena pouze na indikované případy (především recidivující a komplikované infekce), kdy je k dispozici výsledek mikrobiologické laboratoře, prokazující etiologickou roli bakterie s rezistencí k antibiotikům první volby (3,4,7).

Antibiotická léčba nozokomiálních infekcí je podmíněna typem onemocnění a celkovým stavem pacienta. Nelze tedy jednoznačně definovat optimální univerzální schémata, která by vyhovovala ve všech případech. Aplikace antimikrobních přípravků u většiny závažných nozokomiálních bakteriálních infekcí je zpočátku necílená, bez konkrétní znalosti etiologické-

ho agens a jeho citlivosti. Důležitou součástí komplexní terapie pacientů s těmito infekcemi je, mimo jiné, i včas zahájený antibiotický režim, a proto není možné čekat na výsledek mikrobiologického kulturačního vyšetření. Přesto lze zvolit na základě znalosti výskytu bakteriálních patogenů v příslušném zdravotnickém zařízení a na jednotlivých nemocničních odděleních, včetně rezistence a jejího vývoje, optimální schéma iniciační antibioterapie. Velmi důležitý je poznatek, že důsledná rozvaha a racionální výběr režimu antibiotické léčby může mít pozitivní vliv na přežití pacienta. Luna et al. ve své studii, charakterizující vliv antibiotické léčby na mortalitu pacientů s ventilátorovou pneumonií, uvádějí 38% mortalitu v případě adekvátní antibioterapie a 91% u nevhodně zvolené léčby (13). Leibovici et al. uvádějí 34% mortalitu pacientů s infekcí krevního řečiště v případě nesprávně zvolené antibiotické léčby v porovnání s 20% u pacientů léčených adekvátní antibioterapií (10). Rovněž Behrendt et al. zdůrazňují pozitivní přínos vhodně zvolené antibiotické léčby a uvádí u septikémie 16% mortalitu v porovnání s 28% u pacientů s nevhodnou antibioterapií (1).

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM6198959205.

doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FNO a LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15, Olomouc
e-mail: kolar@fnol.cz

Tabulka 2. Antibiotická léčba vybraných bakteriálních infekcí v komunitním prostředí			
Typ infekce	Nejčastější bakteriální původci	Antibiotická léčba	
		I. volba	II. volba
Akutní tonsilitidy, faryngitidy	<i>Streptococcus pyogenes</i>	penicilin	makrolidy (v případě alergie na penicilin)
Akutní sinusitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	makrolidy, kotrimoxazol, doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let), aminopenicilin/inhibitor beta-laktamáz, cefalosporin II. generace
Akutní otitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	makrolidy, kotrimoxazol, aminopenicilin/inhibitor beta-laktamáz, cefalosporin II. generace
Akutní bronchitidy	až 90 % případů je virové etiologie	antimikrobní přípravky nejsou primárně indikovány	
Akutní exacerbace chronické bronchitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	amoxicilin	makrolidy, doxycyklin (při prokázané nebo pravděpodobné etiologii chlamydií či mykoplasmat se jedná o léky I. volby)
Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	makrolidy
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let), makrolidy	makrolidy (při nesnášenlivosti doxycyklinu)
Infekce dolních močových cest	především <i>Escherichia coli</i> méně často: <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> a další	kotrimoxazol, trimethoprim, amoxicilin, nifuratel (event. nitrofurantoin)	cíleně na základě stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antibiotikům

Literatura

1. Behrendt G, Schneider S, Brodt HR, Just-Nubling G, Shah PM. Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. *J Chemother* 1999; 11: 179–186.
2. Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Wiedemann B. Inducible β -lactamase mediated resistance to third-generation cephalosporins. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: 7–20.
3. Kolář M. Antibiotická léčba bakteriálních infekcí respiračního traktu u dospělých pacientů v komunitě. *Intern Med Prax* 2000; 2: 395–396.
4. Kolář M, Čekanová L, Urbánek K, Koukalová D. Antibiotická léčba komunitních infekcí dolních cest močových. *Urol Prax* 2002; 3: 242–245.
5. Kolář M, Hájek V, Kantor L, Wiedermann J, Koukalová D. Výskyt kmenů *Klebsiella pneumoniae* rezistentních k cefalosporinům III. generace na dětské klinice Fakultní nemocnice v Olomouci. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1995; 44: 111–114.
6. Kolář M, Láta T, Čermák P. Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby. Praha: Trios 2002: 110 s.
7. Kolář M, Lochmannová J. Antibiotická léčba nejčastějších bakteriálních infekcí u dětí v komunitě. *Ped Prax* 2002; 3: 269–274.
8. Kolář M, Urbánek K, Čekanová L, Koukalová D. Rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu – závažný problém komunitních bakteriálních infekcí. *Klin Farmakol Farmac* 2001; 15 (1–2): 13–16.
9. Kolář M, Urbánek K, Láta T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Intern J Antimicrob Agents* 2001; 17: 357–363.
10. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379–386.
11. Lochmann O. Základy antimikrobní terapie. Praha: Triton 1999: 127 s.
12. Lochmannová J. Antibiotická léčba bakteriálních infekcí z pohledu klinika, mikrobiologa a farmakologa. *Intern Med Prax* 2004; 6: 15–20.
13. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676–685.
14. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 19–45.
15. Neu HC. The crisis of antibiotic resistance. *Science* 1992; 257: 1064–1072.
16. Urbášková P. Trendy rezistence na antibiotika u některých původců komunitních infekcí v ČR. *Pediatr Prax* 2000; 1: 105–107.
17. Urbášková P, et al. Surveillance rezistence k antibiotikům u nejčastějších bakteriálních původců respiračních infekcí v České republice. *Remedia* 2000; 10: 195–203.
18. Urbášková P, et al. Předběžné výsledky surveillance rezistence tří nejčastějších bakteriálních původců respiračních infekcí k antibiotikům v České republice v roce 2000. *Zprávy CEM* 2001; 10: 117–118.
19. Žemličková H. Rezistence streptokoků a pneumokoků k antibiotikům v České republice. Sborník abstrakt; 9. pracovní setkání „Antibiotická politika“ 2005: 52.

