

Antibiotická léčba akutních bakteriálních infekcí

M. Kolář

Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednostka doc. MUDr. Dagmar Koukalová, CSc.

Souhrn: V předloženém sdělení jsou formulovány základní přístupy k antibiotické léčbě akutních bakteriálních infekcí v komunitním i nemocničním prostředí a její východiska.

Klíčová slova: akutní bakteriální infekce – komunita – nemocnice – antibiotická léčba

Antibiotic treatment of acute bacterial infections

Summary: The presented text is concerned with the basic approaches to antibiotic treatment of acute bacterial infections in both community and hospital settings.

Key words: acute bacterial infections – community – hospitals – antibiotic therapy

Současnou medicínu lze charakterizovat exponenciálním nárůstem poznatků ve všech lékařských oborech, který ve svém důsledku přináší významné zkvalitnění diagnostické i léčebné činnosti. Je však nutné poukázat na jednu oblast, která přes dosažené úspěchy neustále představuje problém. Touto oblastí jsou bakteriální infekce, jejichž význam se v posledních letech neustále zvyšuje. Hlavní důvody této skutečnosti je možné definovat v následujících bodech:

1. bakteriální infekce jsou velmi často endogenního charakteru, resp. jejich původce pochází z mikroflóry primárně i sekundárně osídlených systémů lidského těla;
2. zvyšuje se rezistence bakterií k účinku antimikrobiálních léčiv a s tím související možnost selhání antibiotické léčby;
3. navyšuje se počet imunokompromitovaných pacientů, osob s umělými materiály a významně narůstají invazivní diagnostické i léčebné postupy.

Považuji za vhodné jednotlivé body podrobněji specifikovat s cílem lepšího pochopení problematiky antibiotické léčby. Již význam slova infekce se bezesporu vyvíjí. V původním slova smyslu byl tento pojem chápán spíše epidemiologicky, tedy jako přenos patogenní bakterie (nákaza) a dále její pří-

tomnost v lidském těle. V současném mikrobiologickém pojetí tato definice již neodpovídá modernímu přístupu k problematice bakteriálních onemocnění. Samozřejmě nadále existují exogenní infekce, u kterých pochází patogenní bakterie z vnějšího zdroje. Toto je typické pro zoonózy, jako jsou kampylobakteriomy, salmonelomy, listeriomy a Lymská boreliomy. Některé bakteriální infekce vyskytující se v lidské populaci lze rovněž definovat jako exogenní, např. choleru a tuberkulózu. Nicméně značná část infekcí, v případě nosokomiálních dokonce ta větší, je vyvolána bakteriemi tvořící součást normální mikroflóry a pak je platnost epidemiologické definice infekce limitována. Bakterie je již přítomna v lidském organismu a nelze ji charakterizovat jako striktně patogenní, nýbrž podmíněně patogenní. Studie Hanulíka et al. jednoznačně podporuje uvedenou myšlenku a na příkladu nosokomiálních pneumonií uvádí, že více než 80 % infekcí bylo endogenního původu [1]. Dovoluji si tedy definovat pojem infekce z mikrobiologického pohledu jako nefyziologickou interakci mezi bakterií a makroorganizmem zahrnující nejen laboratorní (hodnoty CRP, leukocytů, prokalcitoninu atd.) a klinické známky onemocnění, ale i anatomické změny na úrovni buněk lidského těla (např. ex-

sudace, leukocytární infiltrace), které následně vedou (ale také nemusí) ke klinickým projevům bakteriální infekce.

Dalším významným problémem je stoupající rezistence bakterií k účinku antibiotické léčby. Aplikace antimikrobiálních přípravků, resp. jejich selekční tlak, je důležitým faktorem tohoto nepříznivého účinku a v odborné literatuře je k dispozici řada sdělení dokládajících uvedenou skutečnost [2–6]. Je však nutné poukázat na stoupající rezistenci i v případě snižování spotřeby antibiotik. Vysvětlení tohoto jevu spočívá v šíření mobilních genetických elementů (především plasmidů a transpozonů) v bakteriálních populacích a je nutné vzít na vědomí fakt, že téměř 70letá éra masivního, v řadě případů nekontrolovaného a zbytečného, podávání antibiotik způsobila současnou alarmující situaci. Bohužel nelze předpokládat, že by se frekvence multirezistentních bakteriálních kmenů vrátila do předantibiotické éry medicíny.

Posledním důležitým faktorem v problematice bakteriální rezistence a související antibiotické léčby je paradoxně současná vysoká úroveň medicíny v oblasti diagnostické i léčebné. Je nutné vzít v úvahu, že rozsáhlé, život zachraňující výkony a léčebné přístupy zvyšují pravděpodobnost vzniku komplikujících bakteriálních infekcí, včetně etio-

logické role multirezistentních bakterií. Následná antibiotická léčba, často za použití neúčinnějších antibiotik, přispívá k dalšímu zvyšování bakteriální odolnosti. Je otázkou, kde se tento vývoj zastaví, nicméně je nutné udělat vše pro omezení vývoje bakteriální rezistence, zachování účinnosti antibiotik a zajištění možnosti nadále úspěšně léčit bakteriální infekce. Je vhodné v této souvislosti připomenout, že v odborné literatuře je k dispozici celá řada sdělení, dokládajících vyšší morbiditu a mortalitu infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriemi [7–11].

Adekvátní léčba akutních bakteriálních infekcí vyžaduje aplikaci antibiotik působících kauzálně na příslušná etiologická agens. Základní požadavky lze formulovat v následujících bodech:

- včasné zahájení antibiotické léčby,
- optimální výběr konkrétního antimikrobiálního přípravku, event. jejich kombinací,
- dostatečné dávkování,
- odpovídající délka antibioterapie.

Akutní bakteriální infekce v komunitním prostředí

V léčbě akutních infekcí vyvolaných komunitními bakteriálními patogeny není většinou možné aplikovat antibiotika cíleně, na základě identifikace původce a stanovení jeho citlivosti. V některých případech však lze vyčkat alespoň na předběžný výsledek mikrobiologického vyšetření, který je k dispozici následující den po odběru biologického materiálu. Např. u infekcí horních cest dýchacích je možné odebrat výtěr z krku a antibiotickou léčbu zahájit v případě pozitivní kultivace β -hemolytických streptokoků, jejichž kolonie jsou na příslušných kultivačních půdách dobře viditelné. Podobný postup lze uplatnit u infekcí dolních močových cest a vyčkat na výsledek primokultivace moči. Tab. 1 uvádí možnosti antibiotické léčby nejčastějších komunitních bakteriálních infekcí.

V případě komunitních pneumonií lze jako lék první volby doporučit amoxicilin (u dospělých pacientů

v dávce 3–4krát 1 g, v závislosti na hmotnosti). Nelze však vyloučit možné selhání antibiotické léčby u pacientů s pneumonií vyvolanou kmeny *Chlamydomphila pneumoniae* nebo *Mycoplasma pneumoniae*. V tomto případě je nutné nasadit jako lék druhé volby makrolid (např. klaritromycin, azitromycin) nebo doxycyklin. Tento postup se týká lehké a středně těžce probíhajících pneumonií, u pacientů s těžce probíhající infekcí je vhodnější hospitalizace a parenterální léčba kombinací β -laktamového antibiotika (např. ampicilinu) s makrolidem nebo monoterapie respiračním fluorochinolonom (např. moxifloxacinem).

Důležitou otázkou je délka antimikrobiální léčby. Obecně lze doporučit týdenní aplikaci antibiotika, v případě prokázané nebo pravděpodobné etiologické role *Chlamydomphila pneumoniae* nebo *Mycoplasma pneumoniae* je vhodná léčba minimálně po dobu 14 dní.

Tab. 1. Antibiotická léčba vybraných akutních bakteriálních infekcí v komunitním prostředí.

Typ infekce	Nejčastější bakteriální původci	Antibiotická léčba	
		I. volba	II. volba
akutní tonsilitidy, faryngitidy	<i>Streptococcus pyogenes</i>	penicilin	klaritromycin, azitromycin (v případě alergie na penicilin)
akutní sinusitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	klaritromycin, azitromycin kotrimoxazol, doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let)
akutní otitidy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	klaritromycin, azitromycin kotrimoxazol
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>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	amoxicilin	klaritromycin, azitromycin doxycyklin (při prokázané nebo pravděpodobné etiologii chlamydií či mykoplasmy se jedná o léky I. volby)
pneumonie (lehce a středně těžce probíhající)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	amoxicilin	klaritromycin, azitromycin doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let)
infekce dolních močových cest	především <i>Escherichia coli</i> méně často: <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> a další	kotrimoxazol trimethoprim nitrofurantoin	cíleně na základě stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antibiotikům

Tab. 2. Iniciální antibiotická léčba akutních nozokomiálních infekcí.

Klinický stav	Režim antibiotické léčby
iniciální antibioterapie	- časné nozokomiální infekce: amoxicilin/kys. klavulanová nebo ampicilin/sulbaktam + gentamicin - pozdní nozokomiální infekce: imipenem nebo meropenem (+ gentamicin + flukonazol/vorikonazol) piperacilin/tazobaktam (+ gentamicin + flukonazol/vorikonazol)
klinické a laboratorní markery infekce jsou zlepšeny v průběhu 72 hod po zahájení iniciální antibioterapie	- patogen nezjištěn: antimikrobní přípravky ponechat beze změny - patogen zjištěn: antimikrobní přípravky aplikovat cíleně dle citlivosti (deeskalační antibiotická léčba)
klinické a laboratorní markery infekce bez odpovědi i po 72 hod od počátku iniciální antibioterapie	- patogen nezjištěn: zvážit etiologickou roli gram pozitivních bakterií, hlavně oxacilin-rezistentních stafylokoků – přidat vankomycin nebo teikoplanin nebo linezolid, event. vysadit gentamicin - v indikovaných případech zvážit dále přítomnost rezistentních kvasinek či plísní – vysadit flukonazol/vorikonazol a zahájit aplikaci amfotericinu B na lipidovém nosiči nebo echinokandinu (kaspofunginu, anidulafunginu, mikafunginu) - patogen zjištěn: antimikrobní přípravky aplikovat cíleně dle citlivosti (deeskalační antibiotická léčba)

Akutní bakteriální infekce v nemocničním prostředí

Akutní bakteriální infekce u pacientů v nemocničním prostředí patří k závažným, v řadě případů až život ohrožujícím, onemocněním a nadále představují terapeutický problém. Antibiotická léčba těchto infekcí je podmíněna typem onemocnění a celkovým stavem pacienta. Je zřejmé, že nelze definovat optimální terapeutický přístup zahrnující všechny pacienty a vzhledem k nutnosti zahájit včas antibioterapii (např. v případě sepsí do 1 hod, u ventilátorových pneumonií v průběhu 6 hod) je léčba u většiny akutních nozokomiálních infekcí zpočátku necílená, bez konkrétní znalosti etiologického agens a jeho citlivosti. Přesto lze zvolit na základě znalosti výskytu bakteriálních patogenů v příslušných epidemiologických jednotkách, včetně rezistence a jejího vývoje, optimální schéma iniciální antibioterapie. Je vhodné zdůraznit, že důsledná rozvaha a racionální výběr režimu antibiotické léčby může mít v případě těžce probíhajících infekcí (např. sepsí) pozitivní vliv na přežití pacienta [12]. Tab. 2 uvádí možné režimy iniciální antibiotické léčby závažných akutních nozokomiálních infekcí (především u pacientů v intenzivní péči), přičemž důležitým východiskem je rovněž klasifikace z pohledu časné nebo pozdní infekce [12]. U časných forem

se jako původci uplatňují spíše bakterie z primární bakteriální mikroflóry, a tedy citlivější k antibiotikům, u pozdních forem převažují spíše bakterie sekundárně kolonizující pacienta a s vyšší mírou rezistence. Z hlediska délky aplikace antibiotik lze doporučit rozsah 7–10 dní, přičemž u řady infekcí je dostatečný týden.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM-6198959223.

Literatura

- Hanulík V, Uvízl R, Husičková V et al. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. *Klin Mikrobiol Inf Léč* 2011; 17: 135–140.
- Kolář M, Urbánek K, Láta T. Antibiotic selection pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 357–363.
- Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y et al. Influence of 3rd generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Therap* 2007; 32: 403–408.
- Kolář M, Urbánek K, Vágnerová I et al. The influence of antibiotic use on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Pharm Therap* 2006; 31: 67–72.
- Aarestrup FM. Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 279–285.
- Ballow CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance.

Report of the national nosocomial resistance surveillance group. *Diag Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 375–425.

7. Giamarellos-Bourboulis EJ, Papadimitriou E, Galanakis N et al. Multidrug resistance to antimicrobials as a predominant factor influencing patient survival. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 476–481.

8. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1987–1994.

9. Pai H, Kang CI, Byeon JH et al. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections caused by AmpC-type-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3720–3728.

10. Rello J, Torres A, Ricart M et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1545–1549.

11. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1306–1311.

12. Kolář M. Antibiotická léčba bakteriálních infekcí u pacientů v intenzivní péči. *Postgrad Med* 2010; 12: 1052–1055.

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

www.upol.cz

e-mail: kolar@fnol.cz

Doručeno do redakce: 29. 8. 2011