

Používáme antimikrobiální terapii racionálně?

doc. MUDr. Václav Dostál, CSc.

Oblastní nemocnice Jičín, LDN Nový Bydžov

Celosvětová situace nutí experty k zamyšlení nad zhoršující se situací v účinnosti antimikrobiální terapie. Narůstání antimikrobiální rezistence se stává globálním zdravotnickým problémem. Racionální používání antibiotik je nezbytným předpokladem zachování účinné antibakteriální terapie pro budoucí generace. Významnou skutečností je dosažený konsenzus o mezinárodní spolupráci v této oblasti. Nevhodně doporučená antimikrobiální terapie s sebou nese riziko mikrobiální rezistence, lékové toxicity, nežádoucích interakcí i jiných komplikací terapie. Nezbytné předpoklady úspěchu ve snaze alespoň zpomalit antimikrobiální rezistenci jsou známy. Nejsou však vždy dosažené a respektované. Jde především o existenci kvalifikovaného týmu mikrobiologů, farmaceutů a infektologů, uvážlivé indikování antibiotické léčby jen při důvodném podezření z bakteriální etiologie a adekvátní informování veřejnosti o používání antibiotik. Potřeba nových antibiotik je nezbytná, jejich zařazení do běžné praxe však musí být uvážlivé. Lze doporučit jejich použití pouze ve vybraných situacích.

Klíčová slova: antimikrobiální rezistence, racionální preskripce antibiotik, edukace, strategie.

Do we use antimicrobial therapy?

Worldwide situation forces experts to muse above decreasing of the antimicrobial therapy effectiveness. The growing antibiotics resistance is becoming a global medical problem. Rational use of antibiotics is necessary presumption to preserve effective antibacterial therapy for future generations. A significant achievements have been reached in the consensus about international co-operation. Inadequately recommended of the antimicrobial therapy along carries the hazard of the microbial resistance, drugs toxicity, undesirable interactions and other therapy complications. Necessary steps to slow down the progress of antibiotics resistance are known, however not always respected and achieved. Qualified teams of infectious disease specialists, microbiologists, biochemists, and pharmacists are needed to ensure prudent indications of antibiotics in cases of proved or highly suspected bacterial infections as well as adequate informations about the principles of the antibiotics therapy in the general public. The need of the new antibiotics is necessary, however their placement to the common practice must be prudent. Their using can be recommended in choice situations only.

Key words: antibiotic resistance, rational antibiotic prescription, education, strategy.

Med. praxi 2011; 8(12): 518–522

Racionální antimikrobiální terapie v terénu i na nemocničních odděleních zasluhuje zvláštní pozornost nejen pro svůj bezprostřední příznivý efekt pro jednotlivé nemocné, ale i proto, že je nutno zajistit dlouhodobou prospěšnost, tj. účinnost těchto přípravků. Toto tvrzení má obecnější platnost a vztahuje se nejen na antibiotika, ale i na antivirotika a další antiinfekční přípravky. Neuvážené nebo nevhodné používání této terapie vede k nárůstu rezistentních kmenů i ceny zdravotní péče. Rozvoj rezistence vůči antimikrobiálním přípravkům a narůstání nákladů v souvislosti s jejich zbytečným používáním se stává globálním zdravotnickým problémem nejen v rozvojových, ale i v rozvinutých zemích (1, 2). Existuje řada skutečností, které nám brání konstatovat, že antimikrobiální léčba je v terénu i lůžkových zařízeních vždy racionální. Narůstající mikrobiální rezistence se týká nemocničních i komunitních patogenů a stejně tak systémových i topických přípravků (3). Problém se týká prakticky všech odborností a je znám již desítky let (4). Situaci názorně vystihuje následující rčení: „Antibiotika bychom neměli nadužívat, aby se bakterie díky tomu „neotučily“, nestaly se vůči nim rezistentní, a aby nám tyto léky účinně

dokázaly pomáhat, když je budeme potřebovat opravdu nutně.“ (Vlastimil Jindrák, AUDIO: Nadužívání antibiotik se nevyplácí 2008).

Nevhodně doporučená antimikrobiální terapie s sebou nese zjevnou i skrytou daň ve formě narůstající mikrobiální rezistence, lékové toxicity, nežádoucích interakcí i jiných komplikací terapie, mnohdy i zamlžení odpovídající diagnózy. Je však třeba brát v úvahu i další okolnosti. Kortikoidy, antirevmatika a antipyretika mohou tlumit, ale obvykle ne zcela zakrýt známky zánětu. Výsledkem mohou být pouze diskrétní projevy infekce u nemocných užívajících tyto léky. Velké rozpaky způsobuje např. rozhodování o indikaci antibiotik u akutních respiračních infekcí včetně tonzilofaryngitid. Podobná situace nastává i u nemocných s febrilním stavem při chudém fyzikálním nálezu. Mnohdy lékaři reagují na horečku, aniž by se pokusili určit její etiologii a význam, jindy jsou přes nepříznivé důsledky vystaveni velkému tlaku „léčit“ horečku bez odkladu (většinou virové etiologie). A velká část lékařů tomuto tlaku podlehnou. Tak se často stávají širokospektrá systémová antibiotika „specifickou“ léčbou febrilního stavu. Jestliže dojde k rozvoji zjevného infekčního procesu u nemocného, jemuž byla odepřena

či přerušena antibiotická terapie, příslušný lékař je obecně viněn z omylu, dokonce i v případě, že postup nemá negativní dopad na nemocného. Podobná odpovědnost ovšem neexistuje za zbytečné použití antibiotik a s ním spojené problémy. „Toxický vzhled“ ve spojení s horečkou a třesavkou je často udáván jako indikace k antibiotické terapii. Tento příznak je však nespecifický a je velmi obtížné jej definovat (může doprovázet např. i chřipku). Současná přítomnost leukocytózy s posunem doleva, případně ještě s toxickým zrněním neutrofilů, budí velké podezření z bakteriálního původu infekce a usnadňuje indikaci k antibiotické terapii (5).

Obdobné rozpaky mohou vyvolat i močové infekce nebo „jen“ pozitivní kulturační nálezy v moči. Nejméně kontroverzní jsou asi akutní průjemová onemocnění, kde, až na malé výjimky, antibakteriální terapie není indikována. A většina lékařů asi toto konsenzuální doporučení respektuje.

Pokud se nezahájí promptně antimikrobiální terapie u febrilního stabilizovaného imunkompetentního nemocného bez identifikované infekce, nedopustíme se většinou omylu. A to ani v případě okultní bakteriální infekce. Při rozhodování o zamítnutí indikace či vysazení anti-

biotik je však nezbytné zrevidovat anamnestické údaje, provést pečlivé fyzikální vyšetření pátrající po zdroji infekce, rovnající se téměř „posedlosti“, spolu s individuálním rozbohem přínosných laboratorních dat. Zásadou je rovněž pozorné sledování nemocného. Existenci, byť potenciálního zdroje infekce, např. i.v. kanyly nebo močového katétru, je rovněž nutno vzít na zřetel. Rozhodnutí nezahájit antimikrobiální terapii není nikdy konečné a mělo by být kontinuálně přehodnocováno (6).

Snaha o racionální antimikrobiální terapii zatím selhává

Velkým nebezpečím, které hrozí antibiotické éře, je kombinace nepříznivých okolností – vysoká hladina rezistence významných patogenů, nerovnoměrný přístup k novým antimikrobiálním přípravkům a dramatický pokles počtu farmaceutických firem zabývajících se vývojem antimikrobiálních přípravků (7). Situaci komplikují i subjektivní faktory lékaře – obavy lékařů z prodlevy antiinfekční terapie – jde o bakteriální nebo virovou etiologii? Časté je použití zbytečně širokého antibakteriálního spektra a zbytečně prodlužované, byť správně indikované antimikrobiální terapie (8).

Velká snaha odborných společností v zahraničí i v ČR zlepšit nepříznivou situaci v účinnosti antimikrobiální, především antibiotické terapie, resp. zastavit narůstání mikrobiální rezistence, zatím nepřináší očekávané výsledky.

Údaje o nevhodné preskripci se sice rozcházejí dle různých pramenů, v každém případě však dosahují závratných čísel – od 23,5 % až do 60 % nevhodně indikovaných antibiotik (9, 10). Situaci dokresluje i osvětová kampaň „Antibiotický týden v prostředí lékáren“ zaměřená na dospělé pacienty i na rodiče dětských pacientů pod záštitou WHO ve spolupráci se Státním zdravotním ústavem a ministerstvem zdravotnictví. Cílem je zvýšení povědomí o správném užívání antibiotik. Součástí kampaně je i dotazníkové šetření, které umožní porovnat názory českých pacientů s výsledky obdobného průzkumu v ostatních zemích EU. Z dotazování v lékárnách mj. vyplynulo, že 51 % dotázaných považuje antibiotika za účinná proti virům a téměř třetina je pokládá za léky proti chřipce a nachlazení (11). Smutné je, že výsledek nejrozličnějších aktivit v řešení této problematiky je zatím naprosto neuspokojivý. Svědčí o tom i narůstající rezistence některých bakterií, především v posledních desetiletích. Lokální rozdíly v preskripci antibiotik i v mezinárodním měřítku svědčí o variabilitě zvyků a praktik v antibakteriální léčbě. Nekritické užívání antibiotik v podstatě přispívá k narůstajícímu empiricismu,

který charakterizuje mnohé léčebné postupy. Nevhodné užívání antibiotik je často označováno jako hnací kolo zvyšující se ceny terapie, vedlejších nepříznivých účinků a léčebných selhání. Příznivější je konstatování existence až překvapivých rozdílů v procentu rezistentních kmenů při srovnání údajů z různých zemí (12–15). Tato skutečnost totiž zřejmě signalizuje rozdílný, a tedy i rozumnější, přístup k antibiotické, potažmo antimikrobiální terapii v některých regionech. Otázku optimální antimikrobiální terapie nelze zužovat na problém ambulantní nebo nemocniční praxe. Tyto dvě složky jsou spolu nerozlučně provázány. Tak jako z nemocnice pronikne občas rezistentní nozokomiální kmen do komunity, tak i opačně může oslabeného jedince v nemocnici ohrozit komunitní kmen.

Diagnostický přístup k nemocnému s podezřením na infekční etiologii nemoci

Přesná a včasná diagnóza infekčních nemocí otevírá cestu k racionální antimikrobiální terapii; patří mezi nejnáročnější problémy v medicíně z více důvodů. Některé infekční choroby jsou vyvolány patogenními nebo oportunními mikroorganismy, které se špatně kultivují či nerostou vůbec na umělých půdách nebo je jejich růst tak pomalý, že výsledek nelze očekávat během klinicky relevantní doby. V některých případech simuluje infekční chorobu patologický proces neinfekční etiologie. Jindy je příčinou špatný odběr biologického vzorku, znehodnocení během transportu materiálu nebo při jeho zpracování. Konečnou překážkou může být i inadequate interpretace výsledků díky přítomnosti normální flóry, kontaminace či kolonizace, která není v etiologickém vztahu s inkriminovaným onemocněním (16).

Navzdory přínosu moderních diagnostických metod nelze pochybovat o významu základních diagnostických kroků, kterými jsou precizní anamnéza a fyzikální vyšetření. Dalším nepostradatelným prvkem dokonalé dokumentace je kontinuita záznamů odhalující dynamiku onemocnění. Neméně důležité je doplňování anamnestických dat ošetřujícím lékařem i v průběhu hospitalizace, nemocný si vždy nevzpomene na vše při prvním vyšetření. Význam tohoto tvrzení v současné době stoupá vzhledem ke změně provozu řady oddělení s akutními lůžky, kdy se provoz blíží spíše režimu směn a dochází tak k většímu střídání lékařů u nemocného.

Ať je anamnéza a fyzikální vyšetření jakkoli důležitá, etiologická diagnóza závisí až na několik

výjimek na průkazu původce infekčního onemocnění, tedy na laboratorním průkazu. Standardní součástí laboratorních vyšetření jsou odběry biologického materiálu k mikrobiologickému vyšetření v odpovídajícím rozsahu před nasazením antiinfekční terapie. Nejcennější jsou nálezy z „čistého“ prostředí – krevního řečiště (hemokultury), centrálního nervového systému (mozkomíšní mok) a operačního materiálu, i když ani tam se někdy nelze vyhnout rozpakům při podezření z kontaminace. V konkrétních situacích musí být vyšetřen vhodný materiál odebraný ve vhodný čas, nejlépe před nasazením antimikrobiální terapie, s následným transportem za odpovídajících podmínek. Vhodnou dobu k odběru biologického materiálu lze zjednodušeně charakterizovat několika příklady: u infekcí dýchacích cest je to katarální stadium, u střevních infekcí dny akutního průjmu, krev na hemokulturu ve stadiu třesavky nebo před kulminacním bodem teplotní křivky, u ranných infekcí ve stadiu supurace. V případě hemokultury je nutno odebrat nejméně 2–3 vzorky během septické epizody nebo 24 hodin, pokud možno alespoň v 30–60 minutových intervalech, je však nezbytné posoudit riziko časové prodlevy. Není vhodné odebrat krev z i.v. kanyly. Speciální metody je třeba si vyžádat při podezření z mykobakteriální, mykotické nebo parazitární infekce. Při podezření z anaerobní infekce je třeba poslat do laboratoře tekutý materiál nebo část tkáně, nikoli stěr či výtěr. Svůj význam mají i opakovaná kultivační vyšetření, bez kterých je cílená terapie nemyslitelná. A to i v průběhu terapie, pokud odpověď na léčbu není přiměřená. Poměrně obtížná je interpretace nálezu z prostředí, které je fyziologicky osídleno bakteriemi, především kultivační nálezy z dýchacích cest včetně tracheálních kanyl.

První orientace lékaře při posuzování nemocného s podezřením z infekční choroby je založena kromě anamnézy a fyzikálního vyšetření na hodnocení nejrychleji získaných laboratorních výsledků – krevního obrazu (KO) s diferenciálním rozpočtem, sedimentace erytrocytů a biochemického vyšetření včetně zánětlivých markerů, především C reaktivního proteinu (CRP). Bílá složka krevního obrazu reaguje nejrychleji, přinejmenším změnami v diferenciálním rozpočtu – posunem doleva, event. jen toxickým zrněním granulocytů při bakteriální infekci, většinou spolu s méně či více vyjádřenou leukocytózou. Bohužel, i virová infekce může občas na začátku onemocnění prezentovat „bakteriální“ leukogram. Naproti tomu významněji zvýšená hodnota CRP může mít určitou prodlevu od začátku onemocnění i změn v krevním obraze – až desítky hodin. Při hledání původu akutního horeč-

natého onemocnění obvykle považujeme hodnotu CRP nad 40–60 mg/l za projev bakteriální infekce. U závažných bakteriálních invazivních onemocnění, sepse, purulentní meningitidy, rozsáhlé flegmony a dalších, lze často zaznamenat hodnoty 200–300 mg/l i vyšší (5). Dynamika hodnot leukogramu a CRP při úspěšné léčbě bakteriálním onemocnění, především sepsi a purulentní meningitidě, bývá však většinou opačná – dříve se snižuje patologická hodnota CRP než se upravují změny v bílé složce KO. Sedimentace erytrocytů reaguje nejpomaleji, co do nástupu i regrese – prodleva bývá obvykle vícedenní (graf 1). Standardní vyšetření hladiny prokalcitoninu, byť se jeví jako slibnější (ale také dražší) v diagnostice infekčních nemocí, není v rámci první orientace lékaře nezbytné. Dokonce recentní dánská studie neprokázala příznivý efekt řízení antibiotické léčby využitím dynamiky prokalcitoninu na přežití nemocných na jednotkách intenzivní péče (17).

U sérologických testů je přínosnější simultánní vyšetření párových sér. První sérum se odebírá co nejčasněji, druhé s odstupem 2–4 týdnů. Diagnosticky cenná je sérokonverze nebo významný vzestup titrů, alespoň čtyřnásobný. Velmi obtížná je interpretace sérologických testů na borreliózu při pátrání po kauzálním vztahu mezi aktuálním klinickým obrazem a borreliovou etiologií. Dalším příkladem může být posouzení aktuálnosti toxoplazmové infekce u gravidních. K průkazu infekčních agens se využívají i **testy na antigeny** se všemi známými problémy. Zkušenosti z různých pracovišť se však poněkud rozcházejí, a tak optimismus některých pracovišť jiná nesdílí.

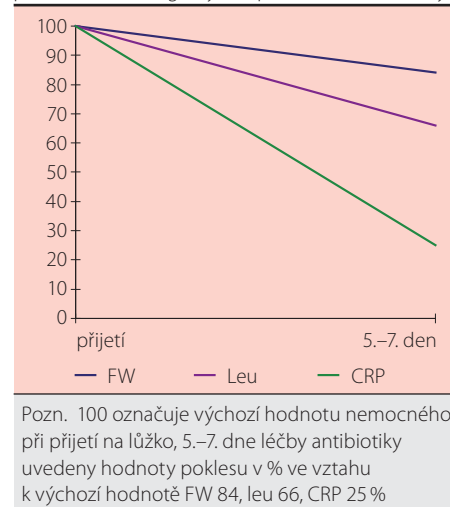
Obrovský pokrok v diagnostice infekčních nemocí přináší v posledním desetiletí využití **molekulárně biologických metod**, především polymerázové řetězové reakce (PCR). Reakce se používá k průkazu DNA, event. RNA, ve vyšetřovaném vzorku. Její největší výhodou je rychlost a schopnost průkazu i „nekultivovatelných mikroby“. Je rovněž vysoce citlivá a relativně specifická. Přínos PCR vyniká zvláště tam, kde dosavadní klasické metody selhávají nebo jsou příliš zdlouhavé. Jednou z nejuspěšnějších indikací této metody je diagnostika infekcí CNS. Ideálně se hodí k identifikaci náročných mikroorganismů, kterou lze provést ve velmi krátké době – do 24 hodin, v některých případech dokonce během pouhých několika hodin, zatímco standardní doba kultivace a sérologických metod vyžaduje dny až týdny. Senzitivita PCR přetrvává i v prvních dnech antiinfekční terapie nebo pasivní imunizace. PCR může přispět i k posouzení terapeutického efektu. Nelze

však zapomínat na poměrně krátkodobé zkušenosti s těmito metodami, jejich vysokou cenu a při dosavadním standardním vyšetřování i absenci citlivosti prokázaného agens na antimikrobiální přípravky (16).

Infekční nemoci hrají významnou roli v diferenciální diagnostice nemocných s febrilním stavem, který však doprovází i řadu neinfekčních chorobných procesů mnohdy imitujících právě infekční příčinu. Lze připomenout např. **febrilní stav** splňující kritéria horečky nejasného původu. Jen u dětí se diagnostikuje infekční příčina ve více než v 50 %, u starších osob klesá procento infekční etiologie až na jednu čtvrtinu (18, 19). Podobně i obraz sepse nemusí vždy znamenat pravou sepsi, může jít o stav imitující sepsi. Diferenciace těchto stavů patří v infekční medicíně k těm nejobtížnějším, poněvadž terapie nesnese ve většině případů větší prodlevu. Alarmující je kombinace febrilního stavu, alterace vědomí a kožních projevů, jak se s nimi může lékař setkat např. u meningokokové sepse nebo meningitidy (viz příklad algoritmu, graf 2). Některé prameny uvádějí určitá rozmezí zvýšených teplot svědčící spíše pro infekci či naopak. Vlastní zkušenosti tomuto tvrzení odporují. Lze se setkat s nemocnými s poměrně vysokou horečkou při banálním respiračním onemocnění a naopak s relativně nízkou teplotou při sepsi nebo neuroinfekci, včetně arteficiálního snížení teploty při prochlazení nebo po použití antipyretik, antirevmatik a kortikoidů.

Navzdory narůstání spektra moderních vyšetřovacích metod zůstává pečlivá anamnéza, důsledné fyzikální vyšetření a pozorné sledování klinického průběhu onemocnění základním postupem i v oboru infekčních nemocí. Navíc některé vyšetřovací metody nejsou zcela bez rizika pro vyšetřovaného. Je správné brát v úvahu

Graf 1. Úprava hodnot v % výchozí hodnoty sedimentace erytrocytů (FW), patologických hodnot leukocytů (leu) a C-reaktivního proteinu (CRP) u nemocných s dg purulentní meningitidy a sepse do 5–7 dnů léčby

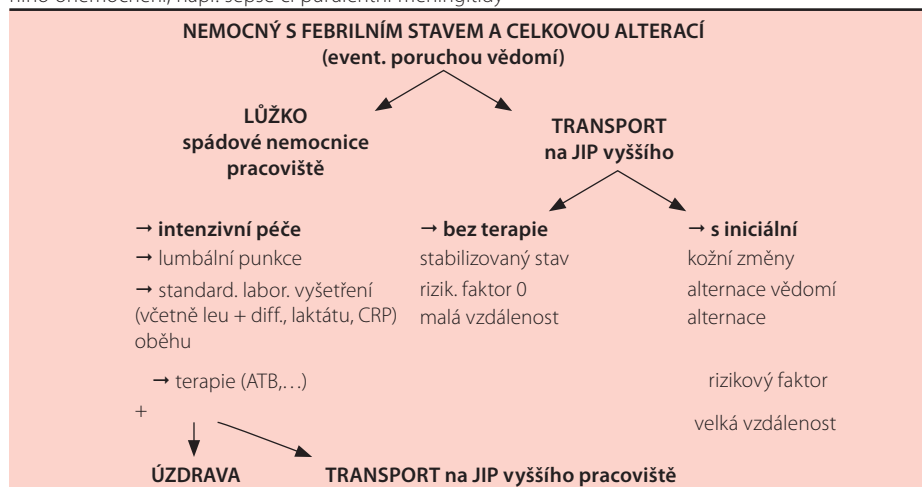


i cenu vyšetření a hodnotu pro předpokládanou diagnózu a terapii. „Využívání“ či spíše zneužívání celé rozsáhlé palety pomocných vyšetření nemusí vždy přinést prospěch nemocnému nehledě na nepříznivý ekonomický dopad.

Preskripce antibiotik

Preskripci antibiotik ovlivňuje řada faktorů. Z těch, které souvisí s medicínským problémem možno jmenovat povahu a intenzitu symptomů nehledě na etiologii, jejich interpretaci i obavy lékaře z možných následků akutního onemocnění, např. při podezření ze streptokokové etiologie. Rozpaky se týkají hlavně rozhodování o bakteriální či virové etiologii, volbě nejvhodnějšího antibiotika a délky terapie. Existují však i faktory mimo oblast odbornosti – etické a společenské. Je možno uvést obavy z možného pochybení, tlak pacientů a rodičů dětských pacientů na předepisování antibiotik, falešné představy

Graf 2. Příklad algoritmu při rozhodování postupu u nemocného s podezřením na závažný průběh infekčního onemocnění, např. sepse či purulentní meningitidy



o neškodnosti antibiotik. Nelze vynechat ani vliv reklamy farmaceutických firem.

Rozhodování o preskripci antibiotik se dá zjednodušeně definovat jako balancování mezi očekávaným prospěchem a rizikem. Jak se tedy zachovat? Jednoduché řešení není, stejně jednoduše ale lze říci, že jsme nic nového nevymysleli. Cesta z tohoto začarovaného kruhu vede především přes kontinuální vzdělávání lékařů v terénu i v nemocnici, rutinně a správně prováděná mikrobiologická vyšetření a v neposlední řadě i přiměřené informování laické populace. V posledním případě je nedávno průzkum názorů veřejnosti alarmující (11). Účelná antimikrobiální terapie je asi tou hlavní zbraní proti sice zákonitému, ale zároveň korigovatelnému nepříznivému vývoji antimikrobiální rezistence. Za hlavní kroky racionální antimikrobiální terapie lze považovat správnou indikaci antimikrobiální medikace při prokázaném či vysoce suspektním onemocnění infekční etiologie, dodržení dostatečné dávky použitého přípravku a použití jen nezbytně nutné délky terapie. V případě bakteriálního původu infekce pak maximální využití starších „jednodušších“ antibiotik před moderními přípravky s velmi širokým spektrem a správné posouzení ukazatelů zánětlivé odpovědi hostitele, která může přetrvávat mnohem déle než vlastní působení infekčního agens. Prospěch může přinést i adekvátní komunikace s nemocným, případně s rodiči nemocného dítěte. Nezbytným předpokladem „dohody“ s nemocným o racionální léčbě je vysoká odbornost lékaře a jeho velmi dobré komunikační schopnosti, které zaručují důvěru nemocného a zároveň eliminují nevhodný tlak na lékaře.

Ne všechny bakteriální infekce vyžadují celkové podávání antibiotik. Např. u konstantně přítomné tracheitidy u intubovaných nemocných, která obvykle nevyvolává sama o sobě febrilní stav, je vhodnější terapií pečlivá toaleta dýchacích cest než celkové podávání antibiotika, pokud nedojde ke zhoršení respiračních funkcí. Podobně nejlepší léčbou infikovaných povrchových ran a dekubitů je lokální léčba a ošetřovatelská péče. Infekce intravenózní kanyly u stabilizovaného nemocného, pokud není spojena s bakteriemií *Staphylococcus aureus*, se dá zvládnout vynětím kanyly bez antibiotické terapie (20).

Záludnost infekcí

Závažné infekce doprovází řada problémů ztěžujících určení správné diagnózy i následného léčebného postupu: není známo primární ložisko infekce a kauzální agens, nesprávná interpretace kultivačních nálezů, rezistence etiologicalkého agens vůči podávanému antibiotiku, zhoršená penetrace antibiotika do infekčního lo-

žiska, event. problém s drenáží ložiska a konečně vyšší riziko atypického průběhu infekční choroby a selhání terapie u jedinců s poruchou celkové nebo lokální imunity. Detekce ložiska může být zásadní pro izolaci a identifikaci kauzálního patogena. Tudíž užití empirické širokospektré antibiotické léčby naslepo nikdy nezprošťuje lékaře povinnosti pátrat po infekčním ložisku. I dodatečná identifikace kauzálního agens a určení jeho citlivosti může být podkladem pro adekvátní úpravu již podávané antimikrobiální léčby. Z té činí asi největší problémy léčba antibakteriální, antibiotická.

Co může tedy usnadnit rozhodování o podání či odepření antibiotika? Zjednodušeně řečeno: správná interpretace výše uvedených kroků při první orientaci lékaře v kontaktu s nemocným a velmi dobrá znalost problematiky infekčních chorob včetně diagnostických a terapeutických možností.

Co může naopak zmařit snahu o racionální používání antibiotik? Zbytečné užívání antibiotik bez průkazu nebo důvodného podezření z bakteriální etiologie (8). Nepřiměřená spolupráce nemocného, nedodržení dávkovacího režimu, přenechání části léku jinému nemocnému, ponechání si části dávky „napříště“, zakoupení a použití antibiotika z vlastního rozhodnutí bez ohledu na účelnost a účinnost, tedy nedostatečná informovanost laické a bohužel někdy i odborné veřejnosti.

Nové trendy v antiinfekční terapii vyžadují více pozornosti možným interakcím mezi antimikrobiálními přípravky a přirozeným obranným systémem (21, 22). Zatím však nelze spolehlivě posoudit význam výsledků pro klinickou praxi.

Boj proti antimikrobiální rezistenci

Podmínkou racionální antimikrobiální terapie, která vyžaduje dodržování všeobecně známých zásad, je mezioborová spolupráce na mezinárodní úrovni. V září 2001 zahájila Světová zdravotnická organizace první globální strategii boje proti šíření antimikrobiální rezistence – WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance (23). Strategie označující antimikrobiální rezistenci za globální problém musí být vlastní všem zemím. Žádný národ se sám nemůže ubránit importu rezistentních patogenů díky cestování a obchodu, ať již je jakkoli úspěšný v boji proti rezistenci v rámci svých hranic.

Závažnost situace dokládá i uspořádání Ministerské konference o „Bakteriálním ohrožení bezpečnosti pacientů v Evropě“, která se konala 15.–16. 4. 2009 v Praze v rámci českého předsed-

nictví EU (24). Zahraniční i domácí experti se zaměřili na nemocniční antimikrobiální programy, které by měly vést ke snížení rizik souvisejících s antimikrobiální rezistencí a nozokomiálními infekcemi. Vznikl tak mezinárodní tým expertů v oblasti nemocničních antibiotických programů, kteří budou dlouhodobě spolupracovat v oblasti antibiotické politiky.

Soustavná prevence a kontrola antimikrobiální rezistence je nezbytná pro zachování dlouhodobé účinnosti antibakteriálních přípravků v léčbě i profylaxi infekcí. Současné projekty EU, např. ABS International (mezinárodní antibiotické strategie) z iniciativy Rakouska v letech 2006–2008, definují principy nemocniční taktiky kontroly antibiotické terapie jako východiska k diskusi o příslušných standardech a měřitelných prvcích, které by vedly ke zlepšení praxe ve zdravotnických zařízeních napříč Evropou (25). Tyto standardy by byly zahrnuty mezi hodnotící kritéria pro akreditace nemocnic. ČR se tohoto projektu zúčastnila spolu s dalšími 8 zeměmi, původními i novými členy EU. Koordinátorem aktivity v ČR se stala nemocnice Na Homolce (primář Vlastimil Jindrák). Cílem projektu je omezení vývoje mikrobiální rezistence. Významnou součástí projektu byla i příprava edukačního programu pro zkušené lékaře v oblasti antibiotické terapie, kteří by pak poznatky předávali dále nejen v nemocnicích ale komunikovali by i s ambulantními kolegy. Program je koordinován interdisciplinárním antibiotickým týmem, jehož kompetence zajišťují nemocniční management. Jeho úkolem je i stanovení a pravidelná obnova „pozitivního generického listu antibiotik“.

Programy jednotlivých zdravotnických zařízení navazují na příslušné národní mechanismy a stávají se součástí mezinárodní kooperace na poli antibiotické léčby a využití dat o antimikrobiální rezistenci (26). Zdánlivě banální doporučení. V řadě našich nemocnic se tato praxe uplatňuje již desítky let. Ale zdaleka ne ve všech, někde dominují mikrobiologové bez odpovídající vazby na klinické problémy nemocného, jinde, spíše ale výjimečně, infektologové. Po stránce organizační byla další strategie postupu dána v ČR ustanovením Národního antibiotického programu (NAP) ministerstvem zdravotnictví na základě Usnesení vlády ČR ze dne 4. května 2009 č. 595. Základním principem NAP je tzv. mezisektorový koordinační mechanismus, jehož smyslem je zejména zajištění efektivní koordinace činnosti mezi humánním a veterinárním zdravotnictvím a všemi zainteresovanými subjekty (27).

Tabulka 1. Charakteristika některých novějších ATB (Upraveno dle 30)

Skupina	ATB	Účinnost
cefalosporin	ceftobiprol	MRSA
glykopeptid	dalbavancin	MRSA, GISA, VRE
oxazolidinon	linezolid	MRSA, VRE
lipopetid	daptomycin	MRSA, MRSE, GISA, VRE
glycylcyklin	tigecyklin	MRSA, ESBL producenti ne <i>Pseudomonas</i> spp.
karbapenem	ertapenem	ESBL producenti ne <i>Pseudomonas</i> spp.

MRSA – meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*
MRSE – meticilin-rezistentní *Staphylococcus epidermidis*
GISA – *Staphylococcus aureus* s intermediární rezistencí vůči vankomycinu, glycopeptide-intermediate *S. aureus*
VRE – vankomycin-rezistentní enterokoky

Novější antibiotika

Každé nové antibiotikum se širokým spektrem a účinností proti rezistentním patogenům je vítáno v klinické praxi (28). Důvodem k hledání nových antibiotik nejsou jen narůstající rezistence, ale také diskrepance mezi velmi dobrou in vitro aktivitou některých antibiotik a významně nižší klinickou účinností. Názorným příkladem je nedostatečný efekt vankomycinu při infekcích dolních cest dýchacích vyvolaných kmeny *Staphylococcus aureus* kontrastující s vysokou in vitro aktivitou glykopeptidů vůči stafylokokům (29).

Vývoj nových antibakteriálních látek po roce 2000 byl zaměřen hlavně proti grampozitivním infekcím, viz tabulka 1 (30). Riziko rezistence se jim však zřejmě rovněž nevyhne. Již tři roky používání linezolidu stačily k identifikaci časné rezistence (31). Navíc recentní práce udává rok 2009 jako poslední rok, kdy bylo uvedeno do praxe nové antibiotikum (32).

Budoucí antibiotická strategie

Varující jsou studie prokazující, že asi v polovině případů antibiotická léčba v nemocnicích jde o léčbu zbytečnou nebo nevhodnou (33). Studie však zároveň ukazují, že zlepšení antibiotické léčby může snížit rezistenci, snížit infekce vyvolané *C. difficile* a zlepšit výsledky léčby, přičemž se ještě ušetří náklady na zdravotní péči. Stačí tři jednoduše proveditelné kroky ke zlepšení antibiotické léčby ve zdravotnických zařízeních.

1. Všechny ordinace antibiotik by měly mít následující informace: dávku, předpokládanou délku trvání léčby a důvod indikace, aby byly dány předpoklady adekvátní kontinuální péče. Úplnost informací zabrání rozpakům při úvahách o zastavení terapie či změně antibiotika, zvláště při předání nemocného jinému lékaři.
2. Provedení bakteriologického vyšetření je součástí ordinace antibiotika – nález může

ovlivnit šíři spektra antibiotické léčby, změnu antibiotika, event. jeho vysazení.

3. Průběžná revize účelnosti a účinnosti terapie s využitím laboratorních nálezů, především výsledků bakteriologického vyšetření. Teprve pak je možno léčbu případně „doladit“ a určit event. její délku. Je nutno vzít v úvahu, že většina prvotních indikací antibiotické léčby je empirická, rozhodnuta před znalostí etiologické diagnózy.

Celosvětová situace nutí experty k zamyšlení nad zhoršující se situací v účinnosti antimikrobiální terapie a k vytváření validních postupů, které by měly alespoň zpomalit nežádoucí vývoj. Příkladem může být aktivita americké infektologické a epidemiologické společnosti (34). Z jejich konsenzu vyplývá, že dosud není dostatečný počet randomizovaných klinických studií zaměřených na kontrolu antimikrobiální strategie a že z tohoto důvodu je i řada doporučení v jejich zprávě na úrovni důkazu III. Proto doporučují určité okruhy, které by se měly stát předmětem dalšího výzkumu a hodnocení včetně zhodnocení dosavadních neefektivnějších doporučovaných postupů.

Americká infektologická společnost jde dokonce ještě dále – navrhuje nový cíl – vývoj 10 nových bezpečných a účinných antibiotik do roku 2020 (35, 36). Někteří experti však varují před zjednodušením problému rezistence. Je třeba vytvářet antimikrobiální strategii, která by zajišťovala adekvátní používání nových přípravků, jinak by opět docházelo k rychlému rozvoji rezistence. K těmto dobrým úmyslům a slibným cílům je asi na místě poznamenat, že v našich skromných poměrech financování zdravotnictví je nutno rozumně využívat i „stará“ antibiotika s dosud velmi dobrou účinností včetně optimalizace jejich využití (37). Příkladem může být i použití doxycyklinu nebo amoxicilinu u dospělých při

méně závažných bakteriálních infekcích dýchacích cest (vlastní zkušenosti).

Konsenzus odborných společností

V současné době lze na webových stránkách ČLS JEP najít řadu doporučených postupů pro antibiotickou léčbu (38) mj. i doporučený postup v diagnostice, léčbě a prevenci lymeské borreliózy uvedený nedávno na stránkách Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP; postup konzultovaný s dalšími odbornými společnostmi ČLS JEP (39).

Za pozornost stojí i konsenzus primářů infekčních pracovišť k bohatě diskutovanému problému terapie chlamydiových infekcí ze setkání přednostů a primářů infekčních oddělení v Černém Dole v roce 2010 (40).

Univerzální řešení problémů rezistentních bakterií neexistuje, protože tyto problémy jsou spjaty s přirozenými vlastnostmi mikroorganismů. Hrozba ztráty účinnosti antibakteriální léčby trvá. Racionálním používáním antibiotik lze docílit významného efektu při snaze zachovat její prospěšnost i budoucím generacím.

Převzato a upraveno z *Interní Med.* 2008; 10(1): 26–30.

Literatura

1. Tunger O, et al. Rational antibiotic use. *J Infect Developing Countries* 2009; 3: 88–93.
2. VashishthaVMV. Growing Antibiotics Resistance and the Need for New Antibiotics. *Indian Pediatrics* 2010; 47: 505–506.
3. Rittenhouse S, et al. Selection of Retapamulin, a Novel Pleuromutilin for Topical Use. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3882–3885.
4. Sykes RB, Matthew M. The β -lactamases of Gram-negative bacteria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1976; 2: 115–157.
5. Dostál V. Horečnatý stav. In Beneš J. Infekční lékařství. Galén 2009; 381–398.
6. Dostál V. Racionální antibiotická terapie. In Dostál V, a kol. Infektologie. Karolinum Praha 2004; 47–62.
7. Tillotson GS. Antibiotic development: a victim of market forces? *IDrugs* 2008; 11: 340–346.
8. Dostál V, Štěrbová L. Rozpaky nad antibiotickou terapií u starší populace Kazuistika. Český kongres o infekčních nemocích, Mikulov 9.–11. 2011. Programový sborník, s. 32.
9. Quek CL. A retrospective study evaluating the use of imipenem & meropenem in a tertiary referral hospital in Singapore. *SGH 16th Annual Scientific Meeting*; 2007: 27–28.
10. Buke C, et al. Irrational use of antibiotics among university students. *J Infect* 2005; 51: 135–139.
11. ZN. Lékárnici proti ATB rezistenci. *ZN* 2011; 60: 2.
12. Shaban L, et al. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of bacterial meningitis in Egypt. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8: 26.
13. Borg MA. Antibiotic resistance surveillance and control in the Mediterranean region: report of the ARMed Consensus Conference. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 654–659.
14. Amabile-Cuevas CF. Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its cause. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4: 126–131.
15. Boucher HW. Challenges in Anti-Infective Development in the Era of Bad Bugs, No Drugs: A Regulatory Perspective

Using the Example of Bloodstream Infection as an Indicator. Clin Infect Dis 2010; 50: S4–9.

16. Dostál V. Diagnostika infekčních nemocí. <http://www.eclk.cz>.

17. Jensen JU, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. Crit Care Med 2011; 39: 2048–2058.

18. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. World J Pediatr. 2011; 7: 5–10.

19. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. Semin Nucl Med. 2009; 39: 81–87.

20. Dostál V. Léčíme antibiotiky racionálně? Medicína pro praxi. 2011; 12: 69–75.

21. Kohanski MA, Dwyer DJ, and Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to network. Nat Rev Microbiol. 2010; 8: 423–435.

22. Wright JA, Nair SP. Interaction of staphylococci with bone. Int J Med Microbiol. 2010; 300: 193–204.

23. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.

24. <http://czpres.mzcr.cz/Categories/483-Konference.html>.

25. <http://www.abs-international.eu>.

26. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx.

27. <http://www.tribune.cz/clanek/16873>.

28. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 185–192.

29. Esposito S, Leone S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 494–500.

30. Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 501–509.

31. Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in sequential Staphylococcus aureus isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA. J Infect Dis 2004; 190: 311–317.

32. Butler MS and Cooper MA. Antibiotics in the pipeline in 2011. J Antibiotics 2011; 64: 413–425.

33. Srinivasan A. Three Steps to Antibiotic Stewardship 11/15/2010, www.medscape.com/viewarticle/731784.

34. Dellit TH. Antimicrobial Stewardship Guidelines. Clin Infect Dis 2007; 44: 159–177.

35. Hitt E. ID Society Calls for 10 New Antimicrobials by 2020, Medscape Medical News, March 18, 2010.

36. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010 Apr 15; 50(8): 1081–1083. The 10 x '20 Initiative: pur-

suing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020.

37. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st Century. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22: 535–543.

38. www.cls.cz/Léčebné_standardy/Další_odborné_projekty.

39. Dlouhý P, Honegr K, Krbková L, Pícha D, Roháčová H, Štruncová V. Lymeská borrelióza: Doporučený postup v diagnostice, léčbě a prevenci. www.infekce.cz/.

40. www.infekce.cz Terapie chlamydiových infekcí. Konsensus primářů infekčních pracovišť k problému terapie chlamydiových infekcí. Setkání přednostů a primářů infekčních oddělení v Černém Dole, 30. 4. 2010.

doc. MUDr. Václav Dostál, CSc.

Oblastní nemocnice Jičín, LDN Nový Bydžov

Durychova 1 393, 500 12 Hradec Králové

VaclavDostalDoc@seznam.cz
