

Dobrý den, rezistence, mohu dál? I.

MUDr. Václava Adámková

Klinická mikrobiologie a ATB centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha

Narůstající rezistence bakterií k antibiotikům není problémem pouze v nemocničních zařízeních, ale přesouvá se i do komunity. Rozvoj infekčního onemocnění je dán patogenitou a virulencí původce. Nález mikroorganismu v klinickém pacientově vzorku nemusí vždy znamenat, že se jedná o původce onemocnění. Často jsou tyto nálezy pouhým odrazem kolonizace pacienta příslušnými mikroorganismy, proto by zahájení antibiotické léčby mělo být racionální a mělo by splňovat kritéria antimikrobní a klinické účinnosti při současné klinické a epidemiologické bezpečnosti. Zodpovědnost za dlouhodobé zachování účinnosti antibiotik má každý, kdo je používá.

Klíčová slova: cílená terapie, deeskalační princip, antibiotická rezistence, epidemiologická bezpečnost.

Hello, resistance, may I continue? I.

Increasing bacterial resistance to antibiotics is not problem only in hospitals. Multidrug-resistant bacteria are isolated from community-acquired infections as well. Presence of microorganisms, isolated from clinical specimen, frequently reflect patient's colonization. Rational antibiotic therapy should be safe and effectiveness. Everybody who uses antibiotics is responsible for maintenance of long-term effectiveness.

Key words: pathogen specific therapy, step down therapy, antibiotic resistance, epidemiological safety.

Med. praxi 2012; 9(2): 67–69

Éra antibiotik je čím dál více ohrožována rozvojem rezistence bakterií k těmto látkám, vývoj nových přípravků je mnohem ekonomicky nákladnější než dříve a schválení indikací nových antibiotik je takřka nemožné díky existujícímu systému schvalování. Nový přípravek lze schválit pouze za předpokladu, že účinností překoná stávající léky, které však mají v dnešní době vesměs účinnost vynikající. Vývoj nových antibiotik se tak stává pro mnoho farmaceutických společností neefektivní.

Na rozdíl od léků na jiná onemocnění (anti-hypertenziva, antipyretika apod.) mají mnohá antibiotika velice krátký život, neboť bakterie dříve či později rozvinou rezistenci. Vývoj nového léku trvá v průměru 10 až 15 let a bakterie jsou schopny rozvinout rezistenci již během pěti let. Pro ilustraci: methicilin (β-laktamové antiinfektivum, které je stabilní vůči penicilináze) byl vyvinut v roce 1960 a vykazoval baktericidní aktivitu vůči penicilin-rezistentním kmenům *Staphylococcus aureus*. Ovšem koncem 70. let se objevily první kmeny methicilin-rezistentních *S. aureus*/MRSA, které se rychle rozšířily po celém světě a dnes jsou státy, kde podíl MRSA tvoří více než 50 % ze všech kmenů *S. aureus*, což se významně podílí na nárůstu výdajů na léčbu infekcí vyvolaných takovými bakteriemi (1).

Rozvoj rezistence je zákonitý a nevyhnutelný, ale rychlost rozvoje nikoliv. Není umění podat antibiotikum se širokým spektrem účinku, takzvané „pro jistotu“, ale podat antibiotikum cíleně s ohledem na antimikrobiální, klinickou a ekologickou účinnost již tak snadné není.

Léčba antibiotiky se dělí na tři základní skupiny ve vztahu k indikaci a laboratorní diagnostice.

Empirická terapie – postup, který vychází z velmi obecných kritérií pro volbu antiinfektiv, kdy se před zahájením léčby neprovádí žádné mikrobiologické vyšetření zaměřené na průkaz původce infekce a zjištění jeho citlivosti.

Iniciální/úvodní/terapie – zahájení léčby vždy předchází odběr klinicky relevantních vzorků biologického materiálu na mikrobiologické vyšetření.

Cílená terapie – je selektivně zaměřena na prokázaného původce infekce a vychází z výsledků vyšetřené citlivosti. Je logickým pokračováním iniciální terapie, kdy je možné na základě zjištěných výsledků použít antibiotikum nižší generace, které má užší spektrum, a tím i nižší tzv. selekční tlak. Tento tzv. **deeskalační princip** vyžaduje mezioborovou spolupráci. Pouze takto je antiinfekční léčba klinicky a epidemiologicky bezpečná a také nákladově efektivní.

Smyslem podávání antiinfektiv je ovlivnění stavu, který je důsledkem interakce hostitele s patogenním mikroorganizmem. **Patogenita** bakterie je vlastností podmíněnou. Závisí na druhových vlastnostech hostitele a také na okamžitém funkčním stavu interagujících jedinců. Kvantitativním vyjádřením patogenity je **virulence**. Pochopení úlohy patogenního mikroorganismu v dynamickém ekosystému je rozhodující pro správnou strategii léčby.

Antimikrobní léčba je racionální tehdy, splňuje-li kritéria antimikrobiální a klinické účinnosti a zároveň je klinicky i epidemiologicky bezpečná.

Antimikrobiální účinnost antibiotika se měří podle jeho aktivity *in vitro* vůči danému mikroorganizmu a je vyjádřena hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC). MIC je nejnižší koncentrace antibiotika, která inhibuje viditelný růst.

Klinická účinnost je ovlivňována mnoha faktory, jako je biologická dostupnost antibiotika, mechanismus účinku antibiotika, chování původce infekce (jeho virulence), dynamika infekčního procesu, místo patogenního působení a podobně. Klinická účinnost je ale především závislá na stavu přirozených mechanismů obranné schopnosti hostitele.

Klinická bezpečnost je dána nežádoucími účinky antibiotik. Z hlediska toxických nežádoucích účinků se antibiotika neliší od jiných léčiv, jejich specifickou vlastností však je **ovlivnění normální mikroflóry člověka**. Změny v ekosystému přirozené mikroflóry vyvolávají **ekologické nežádoucí účinky**, které jsou stejně závažné jako toxické účinky. Například postantibiotická kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*, systémové kandidózy u pacientů dlouhodobě léčených širokospektrými antibiotiky.

Epidemiologická bezpečnost je vlastností, kterou je třeba zvážit při každé indikaci antibiotika, protože tyto přípravky v průběhu času mohou ztrácet původní účinnost v důsledku měnících se vlastností původců infekcí (oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, vankomycin rezistentní enterokoky). Příčinou je **antibiotická rezistence**, která má různé mechanismy a různý genetický základ. Zodpovědnost za dlouhodobé zachování

účinnosti antibiotik má každý, kdo je používá, jak lékař, tak pacient (2, 5).

Indikační algoritmus ATB terapie

1. Odpovídají klinické příznaky onemocnění infekčnímu procesu?
2. Kde infekce probíhá, které orgány jsou postiženy?
3. Je možné provést nějaká pomocná vyšetření pro upřesnění diagnózy?
4. Jaká je pravděpodobná etiologie infekce?
5. Jde o infekci komunitní nebo nozokomiální?
6. Je pro vyléčení nezbytná systémová antibiotická terapie?
7. Je zahájení systémové ATB terapie neodkladné?
8. Jaké ATB je nejvhodnější použít?
9. Je nutná kombinovaná terapie nebo monoterapie?
10. Jaký způsob podání zvolit?
11. Jaké dávkování a dávkovací interval zvolit?
12. Jaká délka podávání je nezbytná pro bezpečné vyléčení infekce?

Příčiny selhání antibiotické terapie

Účinnost antibiotika ovlivňují interakce mezi lékem, mikrobem a pacientem. Pokud laboratorní vyšetření prokáže dobrou citlivost původce infekce k danému antibiotiku, může být selhání léčby způsobeno nedostatečnou koncentrací antibiotika v ložisku infekce pro sníženou absorpci léku, jeho zrychlenou eliminaci, nedostatečnou dávku. Účinnost může být také ovlivněna nevhodnou kombinací více léků, proto je třeba se přesvědčit o kompatibilitě léku ještě před podáním. Dalšími příčinami klinického selhání antibiotika mohou být překážky v přirozeném průtoku tělních tekutin, přítomnost cizího tělesa v ložisku infekce, abscesy uložené hluboko ve tkáni. Poškození normálních obranných mechanismů zpomaluje nebo zcela inaktivuje účinek antibiotik. Léčba těchto stavů potřebuje primárně upravit nedostatečnou funkci vitálních orgánů.

Příkladem interakce mezi antibiotikem a mikrobem je degradace penicilinových antibiotik laktamázi produkovanými rezidentními, komenzálními bakteriemi (stafylokoky, bakteroidy). „Selháním“ léčby může být špatná interpretace klinických projevů, např. perzistence teploty po odeznění známek infekce, i po podání antipyretik, jako následek závažného základního onemocnění, stejně tak, jako nesprávná interpretace laboratorního nálezu (kolonizace, kontaminace),

kdy nalezené bakterie nejsou kauzálním činitelem.

Farmakokinetické a farmakodynamické parametry antibiotické terapie (3, 4)

Farmakokinetika antibiotik je jedním z určitých faktorů jejich účinnosti. Distribuční objem, biologická dostupnost, stupeň vazby na plazmatické bílkoviny ovlivňují dostupnost léku v tělesných tekutinách. Mezi jednotlivými skupinami antibiotik existují značné rozdíly, a proto je třeba při volbě antibiotika posoudit lokalizaci infekčního procesu, stejně tak jako biologické vlastnosti původce (intra nebo extracelulární parazit).

Farmakodynamika antibiotik se zaměřuje na vztahy mezi koncentrací a vlastním farmakologickým účinkem, tzn. inhibicí nebo smrtí cílové bakteriální populace. Kvantitativní farmakodynamické parametry (maximální sérová koncentrace $C_{\max}$, poměr $C_{\max}$ a MIC (minimální inhibiční koncentrace), čas po který je MIC vyšší než sérová koncentrace antibiotika) patří k významným prediktorům nejen klinické a bakteriologické úspěšnosti, ale také epidemiologické bezpečnosti léku.

Antibiotika na základě farmakokinetických a farmakodynamických vlastností lze dělit do dvou základních skupin:

Mezi látky, jejichž **účinek je závislý na čase**, patří např. betalaktamy, makrolidy, linkosamidy a oxazolidinony. U těchto antibiotik je účinnost závislá na časovém intervalu v % ($T > MIC$), kdy sérová koncentrace volného antibiotika převyšuje hodnotu MIC pro daný bakteriální kmen. Příklad: u betalaktamových antibiotik narůstá klinická účinnost od hodnot odpovídajících 40 % $T > MIC$; u závažných infekcí je žádoucí dosahování co nejvyšších hodnot $T > MIC$, popř. udržení sérových hladin antibiotika nad MIC po celou dobu dávkovacího intervalu.

Naopak **účinek závislý na koncentraci** je charakteristický pro aminoglykosidy, fluorochinolony, imidazoly a vychází z hodnoty maximální sérové hladiny, která souvisí s intenzitou a délkou baktericidního účinku. Příklad: u aminoglykozidů je pro dosažení spolehlivého účinku podstatný poměr $C_{\max} : MIC$, který by měl dosahovat indexu 8–10. Krátkodobá maximální koncentrace prohlubuje intenzitu baktericidního působení a prodlužuje postantibiotický efekt PAE (potlačení bakteriálního růstu, jako následek krátké expozice antimikrobním preparátem) až na několik hodin, zejména u gramnegativních bakterií. Toto

vedlo k přehodnocení dávkovacího schématu aminoglykozidů (z původního podávání 3krát denně) na aplikaci jednou denně pro léčbu většiny gramnegativních infekcí; u grampozitivních je PAE nevýznamný, proto nadále platí původní schéma.

Profylaktické podávání antibiotik

Preventivní podávání antibiotik má jasně definovaná kritéria, která vychází z principů medicíny založené na důkazech (evidence based scoring systém). Podání antibiotika v dané situaci musí být posouzeno ve vztahu k možným rizikům, která z jeho podání vyplývají, je-li riziko vyšší než přínos, pak podání antibiotika je nejen zbytečné, ale může pacienta poškodit.

Problematika preventivního podávání antibiotik v chirurgických oborech musí být řešena lokálně, musí vycházet z aktuální epidemiologické situace. Profylaktický režim přizpůsobený druhu a lokalizaci chirurgického výkonu by měl respektovat zásady a indikace profylaxe. Mezi hlavní zásady profylaxe patří:

- odpovídající farmakokinetika antibiotika (koncentrace v cílové tkáni)
- správné načasování podání (nejlépe při úvodu do anestezie)
- dostatečná dávka
- opakované peroperační podání antibiotika při prolongovaných výkonech nebo velkých ztrátách krve
- délka trvání profylaxe – krátkodobá aplikace (do 24 hod.)
- výběr antibiotika
- racionální indikace

Kritéria pro výběr antibiotik se řídí hlavně jeho farmakokinetikou. Mezi nejčastěji používaná antibiotika v profylaxi patří aminopeniciliny, cefalosporiny 1. a 2. generace a imidazoly. Ostatní antimikrobní látky jsou pro chirurgickou profylaxi nevhodné.

Závěr

Přestože má antibiotická terapie kauzální charakter, bývají důvody jejího zahájení mnohdy velmi povrchní. Často lékař použije antibiotikum jen na základě nespecifického příznaku, mnoho indikací má pouze alibistickou povahu, kdy se antibiotika podávají „pro jistotu“, aniž by pro takové rozhodnutí existovaly racionální důvody.

Neustálá a pravidelná monitorace pacientů je důležitým předpokladem správné indikace nejenom antibiotické terapie.

Literatura

1. Adámková V. Infekční komplikace. In Königová, R. (ed). Komplexní léčba popáleninového traumatu. Praha: Karolinum 2010: 305–334.
2. Lorian V. Antibiotics in Laboratory Medicine. Ed 5th, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
3. Mandell G, Bennett JE, Dolin R. Principles and practise of infectious diseases, Ed 7th, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.
4. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology. Ed. 9th, Washington DC: ASM Press American Society for Microbiology, 2007.
5. Peterson LR, Hamilton JD, Baron EJ. Role of clinical microbiology laboratories in the management and control of infectious diseases and delivery of health care. Clin Inf Dis, 2001; 32: 605–611.

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2012
Článek přijat k publikaci: 9. 2. 2012

MUDr. Václava Adámková

Klinická mikrobiologie a ATB centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2
vaclava.adamkova@vfn.cz
