

Problémy antibiotické rezistence a zásady antibiotické léčby komunitních infekcí, situace v ČR

MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

SZU – CEM, Praha

Výskyt rezistence k antibiotikům související s jejich narůstající spotřebou je celosvětový problém. V České republice trvale stoupá ambulantní spotřeba antibiotik, mění se i skladba použitých přípravků. Důsledkem tohoto selekčního tlaku je narůstající rezistence k antibiotikům u bakteriálních patogenů vyvolávající komunitní infekce respiračního a močového traktu. Jak vyplývá z výsledků sledování antibiotické rezistence, preference určitých skupin antibiotik minimálně reflektuje stav rezistence k těmto přípravkům.

Klíčová slova: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, antibiotická rezistence.

Issues of antibiotic resistance and principles of antibiotic treatment of community-acquired infections; situation in the Czech Republic

The occurrence of antibiotic resistance in relation to their increasing consumption is a worldwide problem. In the Czech Republic, outpatient consumption of antibiotics is steadily increasing and the composition of the agents used is also changing. This selection pressure results in growing resistance to antibiotics of bacterial pathogens causing community-acquired infections of the respiratory and urinary tracts. As the results of antibiotic resistance monitoring suggest, a preference for certain groups of antibiotics at least reflects the status of resistance to these agents.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, antibiotic resistance.

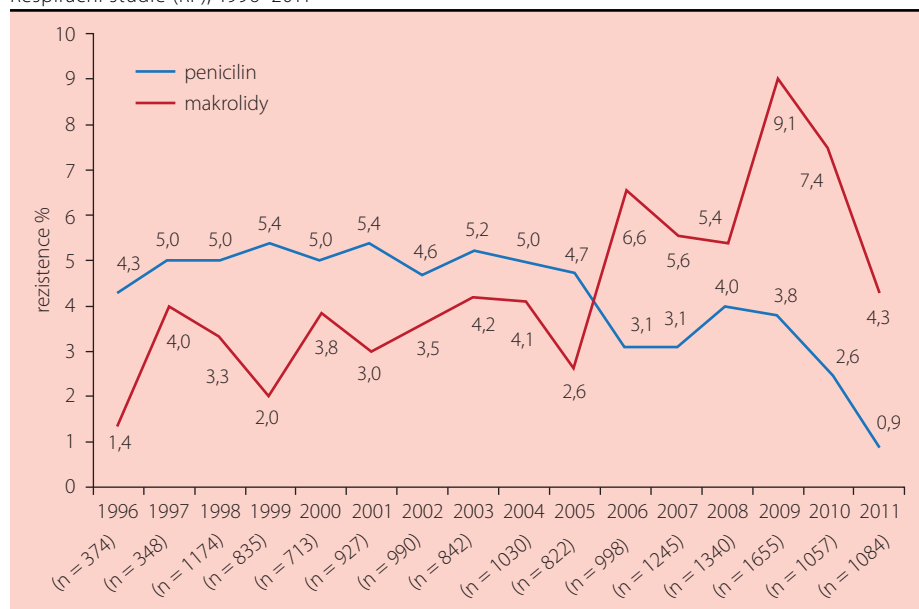
Med. praxi 2012; 9(8, 9): 329–332

Úvod

Na rozhodování lékaře o tom, zda indikovat antibiotika, hrají hlavní roli především klinický obraz pacienta, jeho zkušenost a zvyklosti. Z evropských údajů o spotřebě a struktuře předepisovaných skupin antibiotik v komunitní i nemocniční oblasti je ve státech se srovnatelnou socioekonomickou situací zřetelný rozdílný přístup k používání těchto léků (1, 2). Je zřejmé, že na spotřebu antibiotik mají prokazatelný vliv faktory, které bezprostředně nesouvisí s vlastním onemocněním pacienta. Zřejmě zejména kvůli obavě z možných komplikací jsou antibiotika mnohdy předepisována, i když stav pacienta jejich indikaci objektivně nevyžaduje. Důvodem je i široká dostupnost antibiotik, jakož i fakt, že jejich nesprávná indikace nemocného obvykle nepoškodí. Ačkoliv je ztráta účinnosti antibiotik celosvětový problém, který představuje reálnou hrozbu veřejnému zdraví, důsledky tohoto fenoménu zůstávají v oblasti primární péče dlouhou dobu nepozorovány, jelikož část spotřeby antibiotik je zde realizována u běžných a obvykle i samouzdravných infekcí, bezprostředně neohrožujících život pacienta (3).

V ordinaci praktického lékaře či ambulantního specialisty jsou antibiotika obvykle nasazována empiricky, bez laboratorního prů-

Graf 1. Necitlivost/rezistence (%) k penicilinu a k makrolidům u kmenů *Streptococcus pneumoniae*, Respirační studie (RP), 1996–2011



Poznámka: výsledky vyšetření penicilinu slouží i k interpretaci citlivosti pro amoxicilin

kazu patogena. V této situaci je znalost stavu antibiotické rezistence základní podmínkou pro bezpečnou volbu léčby. V České republice se sledováním antibiotické rezistence dlouhodobě zabývá Národní referenční laboratoř pro antibiotika (NRL/ATB) ve Státním zdravotním ústavu Praha (SZÚ). NRL/ATB spolupracuje

s celorepublikovou sítí mikrobiologických laboratoří sdružených v Pracovní skupině pro monitorování rezistence (PSMR). Jednou z oblastí sledovaných PSMR je surveillance antibiotické rezistence u nejvýznamnějších původců komunitních infekcí v rámci tzv. Respirační a Močové studie.

Projekt Respirační studie probíhá od roku 1996 každoročně v respirační sezoně (období říjen – prosinec). Sleduje se antibiotická rezistence hlavních původců komunitních bakteriálních infekcí dýchacích cest (*Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*) k lékům volby penicilinu, resp. amoxicilinu, a u druhů *S. pneumoniae* a *S. pyogenes* se sleduje také rezistence k alternativním antibiotikům (makrolidům) rezervovaných pro terapii pacientů s alergií na betalaktamová antibiotika. Projekt Močové studie probíhal opakovaně v letech 2000, 2005 a 2011. Zatímco v prvních dvou sledováních byl zjišťován etiologický podíl různých agens a jejich citlivost k antibiotikům či chemoterapeutikům, v roce 2011 byla studie zaměřena pouze na zjišťování citlivosti k antibiotikům a chemoterapeutikům u nejvýznamějšího původce komunitních močových infekcí (akutní cystitidy) – *Escherichia coli*.

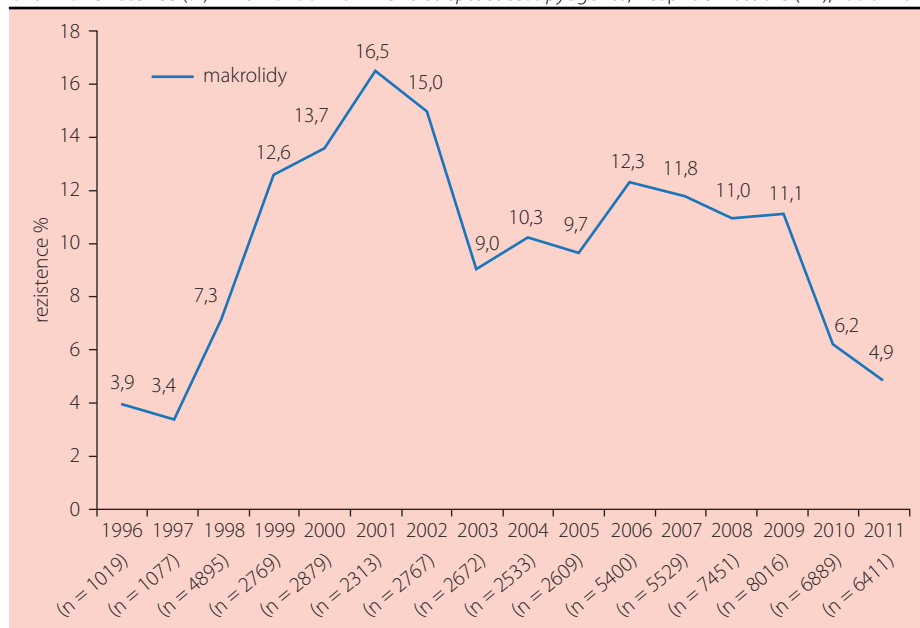
Výsledky

Respirační studie

Streptococcus pneumoniae. Trendy necitlivosti/rezistence k penicilinu a makrolidům u izolátů pneumokoků z infekcí horních (sinusitida, zánět středouší) a dolních dýchacích cest (komunitní pneumonie) ilustruje graf 1. Zatímco na začátku sledování byla rezistence k makrolidům velmi vzácná (1,4 % v roce 1996), v roce 2009 dosáhla maximální hodnoty (9,1 %) a v roce 2011 klesla na 4,3 %. Naproti tomu rezistence, respektive necitlivost, pneumokoků k penicilinu ve stejném období prakticky vymizela (4,8 % v roce 1996; 0,9 % v roce 2011). Je třeba rovněž zdůraznit, že rezistence pneumokoků k penicilinu je relativní pojem, neboť v praxi závisí úspěch léčby pneumokokových infekcí penicilinem (nebo amoxicilinem) na výši sérové hladiny těchto netoxických antibiotik, což lze zajistit úpravou dávkování. Analýza kmenů pneumokoků, vyšetřených v NRL pro antibiotika prokázala, že všechny tzv. penicilin-necitlivé kmeny jsou k perorálnímu amoxicilinu citlivé za předpokladu, že bude použita optimální doporučená terapeutická dávka nejméně 80–90 mg/kg/den.

Streptococcus pyogenes. Graf 2 demonstrovuje rezistenci k makrolidům. Z nízkých hodnot v letech 1996 (3,9 %), začala rezistence v následujících letech prudce stoupat a v roce 2001 dosáhla maxima – 16,5 %, poté se začala pozvolna snižovat a v roce 2011 rezistence poklesla na 4,9 %. Rezistence k penicilinu (léku volby pro terapii

Graf 2. Rezistence (%) k makrolidům u kmenů *Streptococcus pyogenes*, Respirační studie (RP), 1996–2011



Poznámka: výskyt penicilin-rezistentních kmenů *S. pyogenes* nebyl doposud celosvětově zaznamenán

Graf 3. Rezistence (%) k ampicilinu/amoxicilinu u kmenů *Haemophilus influenzae*, Respirační studie (RP), 1996–2003 a 2010–2011



infekcí vyvolaných pyogenním streptokokem) se nesleduje, neboť celosvětově nebyl zaznamenán žádný kmen *S. pyogenes* s rezistencí k tomuto antibiotiku.

Haemophilus influenzae. Rezistence k amoxicilinu (respektive ampicilinu) byla sledována v letech 1996–2003. Do pravidelného sledování byl *H. influenzae* opět zařazen v roce 2010. Jak vyplývá z grafu 3, situace se u tohoto druhu téměř nemění, v roce 2011 bylo zjištěno 10,7 % kmenů produkujících beta-laktamázu hydrolyzující ampicilin.

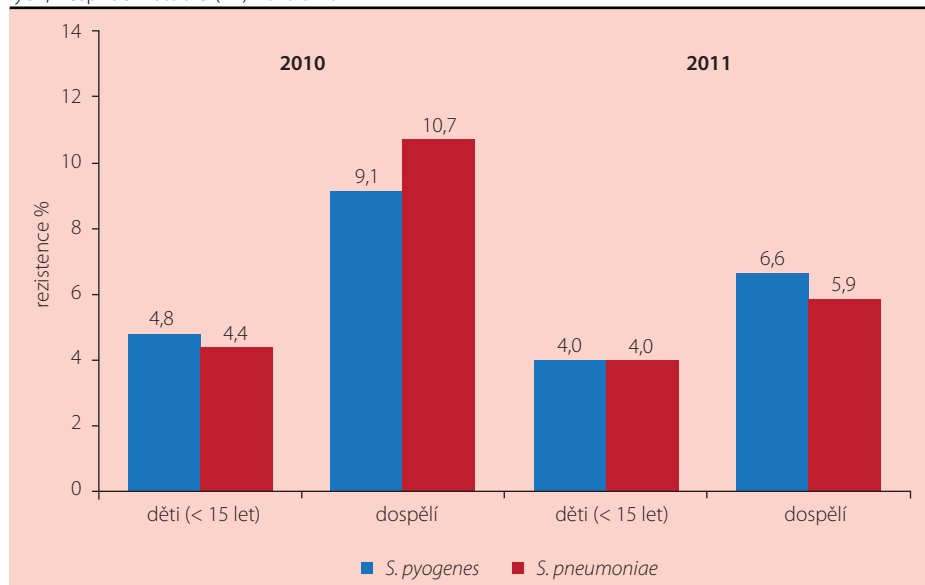
Zatímco v případě *S. pyogenes* a *S. pneumoniae* je zřetelný rozdíl ve výskytu rezistence k makroli-

dům u dětské a dospělé populace (graf 4), u penicilinových antibiotik se podíl rezistentních kmenů *S. pneumoniae* a *H. influenzae* neliší.

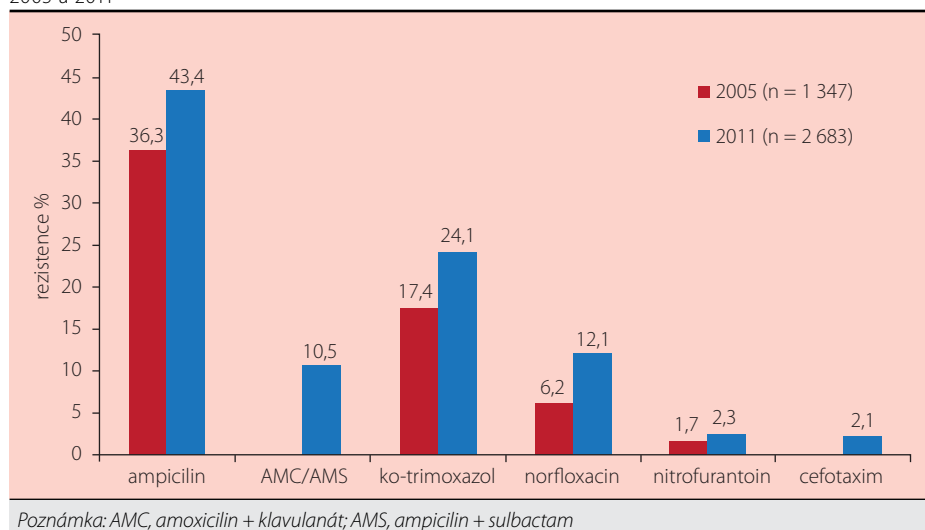
Močová studie

Escherichia coli. V Močové studii byla sledována citlivost k těmto antibiotikům/chemoterapeutikům: ampicilin, ko-trimoxazol, norfloxacin a nitrofurantion. V roce 2011 byly navíc zařazeny aminopeniciliny s inhibitory betalaktamázy (amoxicilin+klavulanát nebo ampicilin+sulbaktam) a cefotaxim (cefalosporin 3. generace). Od roku 2005 do roku 2011 došlo k nárůstu rezistence prakticky u všech

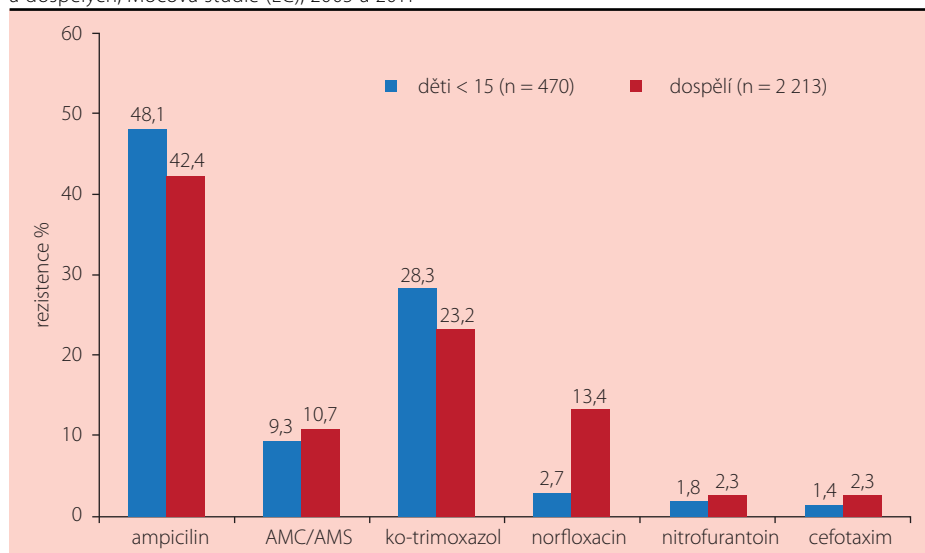
Graf 4. Rezistence (%) k makrolidům u kmenů *S. pyogenes* a *S. pneumoniae*, izolovaných od dětí a dospělých, Respirační studie (RP) 2010 a 2011



Graf 5. Rezistence (%) k antibiotikům/chemoterapeutikům u kmenů *Escherichia coli*, Močová studie (EC), 2005 a 2011



Graf 6. Rezistence (%) k antibiotikům/chemoterapeutikům u kmenů *Escherichia coli*, izolovaných od dětí a dospělých, Močová studie (EC), 2005 a 2011

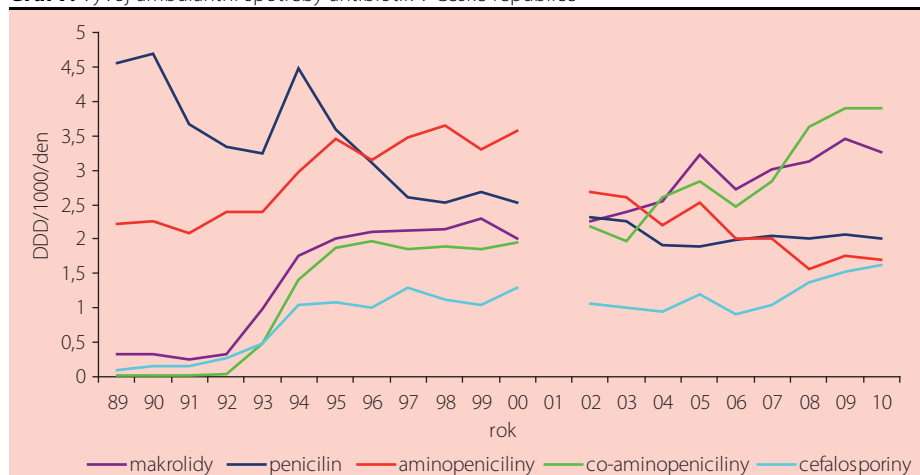


sledovaných skupin, s výjimkou nitrofurantoinu (graf 5). Nejvyšší nárůst (téměř dvojnásobný) byl pozorován u norfloxacinu, který reprezentuje zástupce skupiny chinolonových antibiotik. Poprvé byly prokázány komunitní kmeny rezistentní k cefotaximu, které byly producenty širokospektré betalaktamázy (ESBL), zahrnujících rezistenci prakticky ke všem beta-laktamovým antibiotikům (tj. penicilinům a cefalosporinům). S výjimkou norfloxacinu, se podíl výskytu rezistence k jednotlivým antibiotikům ve srovnání dětské a dospělé populace téměř nelišil, graf 6. Tento rozdíl jednoznačně odráží vyšší spotřebu a preferenci chinolonových antibiotik u dospělých pacientů (u dětí nejsou chinolony doporučovány pro možné nežádoucí účinky).

Závěr

Na datech o spotřebě antibiotik v České republice dostupných od roku 1989 je zřejmé, že celková spotřeba permanentně narůstá, proměnila se i kvalitativní skladba používaných antibiotik (graf 7). Zatímco trvale klesá spotřeba základních penicilinových antibiotik, ke kterým se rezistence nevyskytuje (*S. pyogenes* × penicilin) nebo je naprosto raritní (*S. pneumoniae* × penicilin/amoxicilin), narůstá v zejména primární péči spotřeba alternativních léků, např. aminopenicilinů s inhibitory beta-laktamázy, cefalosporinů, makrolidových či chinolonových antibiotik, ačkoliv tyto léky nemají pro terapii respiračních či močových infekcí pozici léků první volby a ke kterým se naopak výskyt rezistence trvale zvyšuje. Většina indikací těchto rezervních a širokospektrých skupin antibiotik, jejichž časté používání je spojeno s vysokým rizikem vzniku a šíření rezistence, je podpořena spíše promyšleným marketingem a nemá racionální opodstatnění. Například podání amoxicilin/klavulanátu pro terapii pneumokokových infekcí není vhodné, neboť většinou dostupných preparátů nelze dosáhnout optimální dávky amoxicilinu (díky nežádoucím účinkům klavulanátu nelze zvýšit terapeutickou dávku) a navíc je tato kombinace amoxicilinu s inhibitory beta-laktamázy pro terapii pneumokoků zcela zbytečná, neboť rezistence k penicilinu/amoxicilinu není u těchto patogenů podmíněna produkcí beta-laktamázy, tak, jak tomu je např. u hemofilů.

Česká republika patří k málo evropským zemím, kde je dlouhodobě příznivá situace stavu antibiotické rezistence u nejčastějších bakteriálních původců respiračních infekcí (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*). Nízká úroveň rezistence jednoznačně opravňuje po-

Graf 7. Vývoj ambulantní spotřeby antibiotik v České republice

Poznámka: DDD, definované denní dávky; data: Státní ústav pro kontrolu léčiv; prof. Jiří Vlček, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové

užití penicilinu, respektive amoxicilinu, coby léku volby pro komunitní respirační infekce. Obdobně u *E. coli* vyvolávající komunitní močové infekce má nitrofurantoin coby doporučený lék volby pro terapii akutní cystitidy, dlou-

hodobě zachovanou velmi dobrou citlivost. Naproti tomu u ostatních skupin antibiotik či chemoterapeutik (aminopeniciliny, chinolony, ko-trimoxazol) byl u tohoto druhu zjištěn významný nárůst rezistence.

Literatura

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–587.
2. Oppong R, Coast J, Hood K, Nuttall J, Smith RD, Butler CC. Resource use and cost of treating acute cough/lower respiratory tract infections in 13 European countries: results and challenges. *Eur J Health Econ* 2010 Apr 3. doi: 10.1007/s10198-010-0239-1.
3. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD000245.

Článek přijat redakcí: 7. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 19. 7. 2012

MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

SZU – CEM

Šrobárova 48, 100 34 Praha 10

hzemlickova@szu.cz

