

Antibiotická léčba

MUDr. Václava Adámková

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

Antibiotická terapie je léčbou bakteriálních infekcí a je určována účinností *in vitro*, klinickou účinností, klinickou bezpečností a epidemiologickou bezpečností. Správná volba antibiotika odráží jeho farmakokinetické a farmakodynamické parametry. Spektrum nejčastějších původců infekcí se v průběhu času příliš nemění, ale významně narůstá jejich rezistence k používaným antibiotikům. Použití antibiotika v léčbě konkrétní infekce u pacienta musí vycházet ze znalosti lokální epidemiologické situace.

Klíčová slova: antibiotikum, rezistence, deeskalace.

Antibiotic therapy

Antibiotic therapy of bacterial infections is based on *in vitro* activity, clinical efficacy and safety and epidemiological safety. Right choice of antibiotic reflects its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. The spectrum of causative agents is unchanged, but their resistance to antimicrobial agents is increasing. Knowledge of local epidemiology is essential.

Key words: antibiotic, resistance, de-escalation.

Antibiotika jsou skupinou léčiv určených k terapii infekcí vyvolaných **bakteriálními** původci. V případě jiné než bakteriální etiologie antibiotika účinná nejsou a jejich podávání nevede k uzdravení pacienta, ale může ho naopak významně poškodit. Antibiotika si nedokáží „vybrat“ ty špatné bakterie, které onemocnění vyvolávají, ale působí na všechny přítomné bakteriální buňky, které jsou vůči danému antibiotiku vnímavé. To znamená, že v konečném důsledku aktivně působí i vůči bakteriím, jež jsou součástí přirozené mikroflóry našeho těla. Ovlivnění křehkého ekosystému mikroflóry lidského těla má za následek otevření prostoru pro osídlení pacienta mikroorganismy, které díky potlačené normální flóře vyvolávají další infekční komplikace. Řešením pak bývá opětovné podání jiných antibiotik, a tak vzniká „začarovaný kruh“.

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 (1).

Délka podávání antibiotik se zásadně liší dle typu diagnózy, závažnosti klinického stavu pacienta a podávaného antibiotika. Nelepší-li se klinický stav pacienta nejpozději do 4 dnů od zahájení léčby, měla by být provedena revize diagnózy spolu s eventuální změnou antibiotika. Během této doby jsou již k dispozici výsledky pomocných laboratorních vyšetření (mikrobiologické, biochemické).

V ordinaci praktického lékaře připadá největší procento infekčních onemocnění na infekce respirační a močové.

Respirační infekce

V současné době se až 90 % antibiotik používaných v humánní medicíně podává v komunitě, z toho až 80 % pro léčbu respiračních infekcí. Přestože infekce respiračního traktu tvoří velkou část onemocnění, se kterými se praktický lékař denně setkává, neměla by antibiotika tvořit většinový podíl na jejich léčbě. V etiopatogenezi těchto onemocnění hrají primární úlohu viry, proti kterým jsou antibiotika neúčinná.

Lékaři často zdůvodňují vysokou preskripci antibiotik snahou vyhovět pacientům či rodičům nemocných dětí očekávajících rychlejší uzdravení. Dnes již existuje řada přesvědčivých důkazů o tom, že antibiotika nezlepšují výsledek léčby, neurychlují uzdravení a nezabraňují komplikacím u většiny komunitních infekcí horních cest dýchacích.

Podání antibiotik se omezuje na nesporné případy středně těžkých a těžších bakteriálních infekcí horních a dolních dýchacích cest. Nezbytný je individuální přístup podle klinického stavu daného pacienta. Při volbě vhodného antibiotika je třeba vybrat takový přípravek, který má co nejúžší spektrum účinku pokrývající pravděpodobného nebo prokázaného bakteriálního původce daného onemocnění (2, 3, 4).

Indikační algoritmus ATB terapie

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

Urogenitální infekce

Infekce močových cest (IMC) jsou druhou nejčastější příčinou, pro kterou praktičtí lékaři zahajují antibiotickou léčbu. Na rozdíl od respi-

Med. praxi 2015; 12(5): 227–230

račních infekcí, které se antibiotiky léčí nejčastěji, i když jsou převážně virového původu, jsou močové infekce způsobeny téměř výhradně bakteriemi.

Diagnóza IMC by měla být podepřena přítomností signifikantní bakteriurie.

Léčba močové infekce antibiotiky má většinou velmi rychlou klinickou odpověď zpravidla do 24 hodin po zahájení léčby. Úplná eradikace bakterií nebo jejich signifikantní pokles v moči nastává obvykle za 48 hodin po zahájení léčby. Klinické příznaky infekce horních močových cest, jako např. febrilie, mohou přetrvávat 48 hodin.

Močové infekce se léčí antibiotiky vždy.

Neléčená nebo špatně léčená, perzistující močová infekce vede ke komplikacím a ke zhoršování funkce ledvin. Počáteční léčba antibiotiky je obvykle empirická, protože příznaky infekce dolních močových cest jsou naléhavé a u infekcí horních močových cest (pyelonefritida) může při prodloužení hrozit nebezpečí septických komplikací (5, 6, 7).

Původce infekcí močových cest lze jednoduše, rychle a spolehlivě prokázat vyšetřením moči před nasazením antibiotika. Po ukončení léčby se bakteriologické vyšetření moči může opakovat, ale s odstupem 10–14 dnů.

Výsledky bakteriologického vyšetření moči jsou nezbytné:

- ke kontrole účinnosti léčby, neboť samotné odeznění klinických příznaků dostatečně neinformuje o vyléčení infekce,
- k případné úpravě léčby,
- k informaci o účinnosti antibiotik v dané lokalitě k budoucímu empirickému podávání u podobných případů,
- k odlišení infekcí sexuálně přenosných s podobnými klinickými příznaky jako mají infekce močových cest.

Antibiotika se podle spektra účinku dělí na úzkospektrá (účinek je omezen na malý počet bakteriálních druhů) a širokospektrá (účinná na četné bakteriální druhy, včetně rezidentní flóry). Mohlo by se zdát, že použití antibiotika s co nejširším spektrem účinku bude pro pacienta nejvýhodnější, ale není tomu tak vždy. Rozšíření spektra účinku může být na úkor snížení účinné látky. Typickým příkladem je amoxicilin a amoxicilin kombinovaný s kyselinou klavulanovou, která slouží k inhibici enzymů betalaktamáz degradujících antibiotika obsahující betalaktamový kruh (např. peniciliny, cefalosporiny). Konstantní poměr složek amoxicilin + k. klavulanová v kombinovaném přípravku neumožňuje zvýšit dávku amoxicilinu bez nežádoucího zvýšení obsahu kyseliny klavulanové.

Tableta potencovaného amoxicilinu o gramáži 625 mg obsahuje 500 mg amoxicilinu a 125 mg k. klavulanové, podává se 3× denně, tzn., že denní dávka účinné látky (amoxicilinu) je 1,5 g. V případě léčby pneumokokové pneumonie tímto způsobem hrozí výrazné poddávkování pacienta a jeho ohrožení na životě.

Správná volba antibiotika se musí opírat o jeho klinickou in vivo účinnost, která se může lišit od účinnosti in vitro. Ve výsledku mikrobiologického vyšetření je uváděná citlivost vykultivované bakterie pouze za laboratorních podmínek. In vivo účinnost, v příbalovém letáku popsána jako výčet indikací, zahrnuje bakterie, u nichž byl prokázán klinický efekt. Jako příklad lze uvést *Streptococcus pneumoniae* a makrolidové antibiotikum. Laboratorně je prokázána citlivost pneumokoka k makrolidovým antibiotikům. V případě infekce dýchacích cest vyvolané tímto bakteriálním kmenem můžeme makrolidové antibiotikum, u pacienta alergického na betalaktamy, bezpečně použít. Jiná situace nastane, když stejná bakterie bude původcem meningitidy, v takovém případě je užití makrolidového antibiotika, díky farmakokinetickým vlastnostem, absolutně nevhodné bez ohledu na výsledek in vitro citlivosti (8, 9, 10, 11).

Mikrobiologické podklady pro cílenou antibiotickou terapii

Průkaz původce infekce a vyšetření jeho citlivosti k antibiotikům jsou základní podmínkou cílené antibiotické léčby. Trvalá snaha o co největší podíl cílené léčby na úkor empirické je hlavním smyslem antibiotické politiky. Prognóza některých infekčních onemocnění je bez průkazu původce nejistá a spoléhání na empirickou léčbu může pacienta závažně poškodit.

Mikrobiologický průkaz původce infekce předpokládá správný odběr klinicky odpovídajícího vzorku biologického materiálu, který pochází přímo z místa probíhajícího infekčního procesu nebo z lokality, kam původce proniká. Odběr je třeba provést před zahájením antibiotické terapie. Indikuje-li se odběr v souvislosti se selháváním léčby, musí být vzorky odebrány před její změnou, nebo ještě lépe po krátkodobém vysazení antibiotik, umožňuje-li to stav pacienta. Přiléhavost vzorku a požadovaného mikrobiologického vyšetření diagnóze infekce určuje její **klinickou validitu**. Není-li vzorek klinicky validní, sebelépe provedené vyšetření nemůže odhalit skutečného původce, naopak může být zavádějící a nevhodná interpretace výsledku může pacienta poškodit. Odběr a transport vzorku musí probíhat za přesně stanovených podmínek; dodržení těchto podmínek zajišťuje tzv. **technickou validitu** vzorku. Dodržení

kritérií technické a klinické validity je zcela v rukou ošetřujícího lékaře. Od výsledku správně indikovaného a provedeného mikrobiologického vyšetření je možné očekávat průkaz původce a potvrzení klinické diagnózy (12).

V éře narůstající rezistence bakterií k antibiotikům je mikrobiologická diagnostika nesmírně důležitá. Nelze odhadnout citlivost bakteriálního původce dle klinického obrazu onemocnění, protože rezistence k antibiotikům není faktorem patogenity dané bakterie. Průběžné hodnocení výsledků mikrobiologického vyšetření poskytuje informace o aktuálním stavu rezistence, a tím usnadňuje lékaři zahájení účinné antibiotické léčby. **Správně indikované mikrobiologické vyšetření umožňuje účinnou a cílenou léčbu infekce, omezující riziko dalšího nárůstu rezistence.**

Mezi nejčastější chyby při indikaci mikrobiologického vyšetření patří:

- indikace vyšetření vzorku, který neodpovídá klinické diagnóze (např. výtěr z krku při podezření na pneumonii),
- indikace mikrobiologického vyšetření s očekáváním, že jeho výsledek stanoví klinickou diagnózu,
- polypragmatický přístup k indikaci mikrobiologického vyšetření,
- přecenění a chybná interpretace nálezu některých mikroorganismů.

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 (betalaktamové antiinfektivum, které je stabilní vůči penicilináze) byl vyvinut v roce 1959 a vykazoval baktericidní aktivitu vůči penicilin-rezistentním kmenům *Staphylococcus aureus*. Ovšem již za dva roky se objevil první izolát methicilin-rezistentního *S. aureus* /MRSA/ (13). V 70. letech se rozšířily tyto kmeny 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.

MRSA představuje závažný problém, kterému se všichni velmi intenzivně věnují, jak na poli léčebných možností, tak z pohledu epidemiologického, ale na pozadí těchto aktivit se tak trochu pozapomnělo na ostatní bakterie, které se staly nejen zdatnými sekundanty MRSA, ale mnohdy

ho i předčí. Mezi tyto bakterie patří vankomycin-rezistentní kmeny enterokoků /VRE/, multirezistentní /MDR/ kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, kmeny enterobakterií produkujících širokospektré betalaktamázy /ESBL – extended spectrum betalactamase/, které degradují betalaktamová antibiotika, karbapenemázy /rozkládají karbapenemová antibiotika/ apod. Mnohé bakterie z tohoto výčtu se staly panrezistentními /PDR/, tzn., jsou rezistentní ke všem dostupným antiinfektivům (14).

Mechanismy rezistence bakteriálních kmenů k antibiotikům se však vyvinuly mnohem dříve, než se objevila první komerčně připravená antibiotika. Látky s antibakteriálním účinkem byly a jsou produkovány mnoha mikroorganizmy. Dříve sloužily jako evoluční výhoda v boji o přežití s ostatními bakteriemi a v „antibiotické“ éře jsou pro bakterie existenční záležitostí.

Udržení funkčního ekosystému mikroflóry lidského těla je nesmírně důležité z hlediska správné funkce imunitního systému i jako prevence infekčního onemocnění. Fyziologická bakteriální mikroflóra má sama o sobě protektivní účinky – zabraňuje patogenním mikroorganizmům kolonizovat sliznice, stimuluje imunitní systém, ve střevě tvoří některé vitamíny (15).

Kromě běžného osídlení je lidský organizmus také intermitentně nebo trvale **kolonizován** fakultativně patogenními mikroorganizmy, které mohou vyvolat onemocnění pouze za určitých podmínek. Nejčastějším příkladem je kolonizace sliznice nosu, tonzil a dutiny ústní kmeny *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, vzácně i *Neisseria meningitidis*. Asi u 10% populace se vyskytuje *S. pyogenes* jako součást normální flóry orofaryngu bez jakýchkoliv známek infekce, výskyt dalších potenciálně patogenních bakterií je mnohonásobně vyšší (např. *S. aureus* je přítomen v nose u 50–80% zdravých jedinců, podobně je tomu u *S. pneumoniae* a *H. influenzae*).

Stejně jako fyziologické osídlení, také kolonizace fakultativně patogenními bakteriemi není důvodem k aplikaci antibiotik, neboť se nejedná o infekci. Naopak neuvážené podávání anti-

biotik (zbytečné nebo prolongované aplikace, širokospektrá antibiotika místo úzkospektrých) narušuje rovnováhu fyziologické mikroflóry s následným pomnožením patogenních bakterií (16).

Závěr

Objevy prvních antibiotik znamenaly obrovskou naději pro miliony pacientů trpících infekcemi nemocemi. Jejich rychlý, téměř zázračný, účinek a současná neznalost jejich ekologických nežádoucích účinků měly za následek nadměrné a mnohdy neopodstatněné používání (17). Výsledkem bylo selhávání léčby a potřeba vývoje nových účinnějších přípravků. Avšak bakterie díky své rychlé genetické variabilitě a schopnosti záhy reagovat na nepříznivé podmínky zevního prostředí, čímž působení antibiotik je, vyvinuly rezistenci i vůči nově objeveným antibiotikům.

I přes širokou paletu antibiotik, která jsou v současné klinické praxi k dispozici, se stále více setkáváme s infekcemi, které na ně nereagují. Jedním z důvodů je určitě narůstající rezistence bakterií na antibiotika.

Znalost etiologie jakéhokoli infekčního onemocnění je primárním předpokladem úspěšné léčby a v éře narůstající rezistence bakterií k antibiotikům se mikrobiologické vyšetření stává nedílnou součástí diferenciatně diagnostického procesu. Na druhé straně je pochopitelné, že ne ve všech případech je možné mikrobiologické vyšetření provést, zvláště v ordinaci praktického lékaře a nasazení antibiotika je pak empirickou záležitostí. Přesto je možné i empirickou volbu podpořit reálnými daty o aktuální rezistenci alespoň na celonárodní úrovni. Data jsou dostupná na webových stránkách Státního zdravotního ústavu (18). Proto jedním z nejdůležitějších kroků k zachování účinnosti stávajících antibiotik je jejich odpovědné používání.

Literatura

1. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect 2008; 14(Suppl 3): 15–21.
2. Hamm RM, Hicks RJ, Bembien DA. Antibiotics and respiratory infections: are patients more satisfied when expectations are met? J Fam Pract. 1996; 43: 56–62.

3. Dowell J, Pitkethly M, Bain J, et al. A randomised controlled trial of delayed antibiotic prescribing as a strategy for managing uncomplicated respiratory tract infection in primary care. Br J Gen Pract. 2001; 51: 200–205.
4. Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. Br J Gen Pract. 2003; 53: 871–877.
5. Piccoli GB, Consiglio V, Colla I, et al. Antibiotic treatment for acute “uncomplicated” or “primary” pyelonephritis: a systematic, “semantic revision”; Int J Antimicrob Agents, 28. August 2006; (Suppl 1): 49–63.
6. Naber KG, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008; 54(5): 1164–1175.
7. Bartoníčková K, Bébřová E, Beneš J, et al. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči. Prakt. Lék. 2006; 86: 429–438.
8. Andes D, Craig WA. In vivo activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: application to breakpoint determinations. AAC, 1998; 42: 2375–2379.
9. Levy SB. Antibiotický paradox. Jak se nesprávným používáním antibiotik ruší jejich léčebná moc. Praha: Academia, 2007.
10. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of ‘bug and drug’. Nat Rev Microbiol 2004; 2: 289–300.
11. Craig WA. The Role of Pharmacodynamics in effective treatment of Community-acquired pathogens. Advances Studies in Medicine 2002; 2(4): 126–134.
12. 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.
13. Jevons MP. „Celbenin“, – resistant *Staphylococci* Brit. Med. J. 1961: 124.
14. Peet NP. Drug resistance: a growing problem, Drug Discov Today (2010), doi:10.1016/j.drudis.2010.04.002.
15. Mandell G, Bennett JE, Dolin R. Principles and practise of infectious diseases, ed 7, Churchill Livingstone, New York, 2010
16. Lee C. Therapeutic challenges in the era of antibiotic resistance. Int J antimicrob agents 2008; 32(Suppl 4): 197–199.
17. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U. A European study on relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8: 278–282.
18. <http://www.szu.cz/pracovni-skupina-pro-monitorovani-rezistence-psmr>.

Článek přijat redakcí: 19. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2015

MUDr. Václava Adámková

Klinická mikrobiologie a ATB centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1. LF UK a VFN, Praha

Ke Karlovu 2, 128 08 Praha

vaclava.adamkova@vfn.cz