

Principy racionální léčby antibiotiky (část I.)

Pavla Paterová¹, Pavlína Králíčková², Petra Vávrová³, Helena Žemličková^{1,4}

¹Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK v Hradci Králové

²Ústav klinické imunologie a alergologie FN a LF UK v Hradci Králové

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN a LF UK v Hradci Králové

⁴Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav, Praha

Infekční nemoci patří mezi nejčastější důvody návštěvy praktického lékaře a spotřeba antibiotik a bakteriální rezistence na antimikrobní preparáty celosvětově vzrůstá. Cílem článku je popsat základní principy racionální léčby antibiotiky z praktického hlediska, upozornit na některé časté chyby a navrhnout, jak se jim vyvarovat. První část je zaměřena na základní rozvahu lékaře, která předchází začátku léčby antibiotiky, a na úvodní antibiotickou terapii.

Klíčová slova: antibiotikum, obecné principy léčby, antibiotická politika, antibiotická střediska.

Principles of rational antibiotic use (part I)

Infections are among the most common reasons for physician visits. Antibiotic consumption and bacterial resistance increase worldwide. The aim of this article is to draw general principles of rationale antibiotic use in practical terms, to highlight some common mistakes and suggest how to avoid them. The first part focuses on the basic balance sheet physician prior to beginning treatment with antibiotics, and initial antibiotic therapy.

Key words: antibiotic treatment, general principles, antibiotic stewardship, antibiotic centre.

Úvod

Antibiotika (ATB) jsou považována za jeden z největších objevů 20. století, protože přispěla k významnému snížení morbidity a mortality na infekční nemoci. „Zázračný“ účinek antibiotik vedl k jeho širokému rozšíření a masovému užívání. Časté a mnohdy nezodpovědné až chybné užívání antibiotik postupně vedlo k významnému vývoji rezistence mnoha mikroorganismů k antimikrobiálním preparátům. Spotřeba antibiotik celosvětově každý rok stoupá, rozhodující podíl (až 90%) z tohoto množství je použit v ambulantní praxi (1), nejčastěji pro terapii respiračních nákaz a infekcí močových cest (2). Globálně narůstající rezistence k antibiotikům znamená ztrátu klinické účinnosti nejen starších, ale zejména nadměrně užívaných novějších přípravků a začíná se hovořit o začátku „post-antibiotické“ éry.

Z důvodu zajištění dlouhodobé účinnosti antimikrobních preparátů a zvýšení bezpečnosti pacienta byly stanoveny základní principy racionální antibiotické léčby dle typu onemocnění a předpokládaného původce pro pacienty s komunitními infekcemi, ale existují i doporučení pro zdravotnická zařízení (nemocnice, léčebny dlouhodobě nemocných, ambulantní chirurgická centra, dialyzační střediska atd.). Tyto postupy jsou součástí aktivit nazývaných antibiotická politika.

Cílem tohoto článku je popsat základní principy racionální léčby antibiotiky z praktického hlediska z pohledu antibiotického konzultanta. Dále také poukázat na některé časté chyby a navrhnout, jak se jim vyvarovat. Ačkoli jsou tyto principy univerzální pro ambulantní i hospitalizované pacienty, více se autoři věnují problematice léčby hospitalizovaných pacientů

v časové ose od vyslovení podezření na infekční onemocnění, přes výběr až po ukončení terapie antibiotiky.

Zhodnocení klinického stavu

Počátečním úkolem lékaře při podezření na infekci je posouzení klinického stavu pacienta a stanovení klinické diagnózy (např. infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, intraabdominální infekce apod.). Klinické vyšetření doplňují účelně indikovaná vyšetření laboratorní (mikrobiologické vyšetření, krevní obraz, C-reaktivní protein, prokalcitonin a další) a zobrazovací metody (např. ultrazvuk břicha, RTG plic a další). Cílem diagnostického procesu je nalezení zdroje a původce infekce. Není-li správně stanovena klinická diagnóza, existuje vysoké riziko nevhodně zvolené ATB léčby.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavla Paterová, pavla.paterova@fnhk.cz

Ústav klinické mikrobiologie FN a LF v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2016; 15(2): 85–89

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2016

Článek přijat k publikaci: 8. 4. 2016

Tab. 1. Markery zánětu v krvi

Název	Dynamika, norma	Poznámka
Počet leukocytů v krvi	zvýšení v zánětu hodiny až dny norma: $4-10 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> ■ leukocytóza – převážně bakteriální infekce (neplatí pro intracelulární bakterie mykoplasmata, chlamydie, rickettsie), na počátku onemocnění i virové, hemoblastózy ■ leukopenie (virové infekce)
CRP (C-reaktivní protein)	vzestup za 4–6 hod, vrchol za 24–48 hod norma: 0–9 mg/l	<ul style="list-style-type: none"> ■ zvyšuje se při bakteriální infekci (méně mykotické), nekrotických tkáních, zvyšuje se po úrazech a operacích (klesá cca po 3 dnech) ■ důležitá je dynamika hodnot ■ při úspěšné ATB terapii klesá
PCT prokalcitonin	vzestup za 3 hod, maximum za 6–12 hod norma: < 0,5 µg/l	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0,5–2 lokalizovaná infekce, virová, mykotická infekce, chronický zánět, SIRS, běžné v časném pooperačním období a při těžké renální insuficienci ■ 2–10 intenzivní SIRS (mnohočetná poranění, popáleniny), systémová bakteriální infekce ■ 10–1000 akutní těžká bakteriální infekce/důležitá sepsé je dynamika hodnot, při úspěšné ATB terapii klesá
Sedimentace erytrocytů FW	vzestup za několik dní norma: muži 2–10 mm/hod, ženy 3–21 mm/hod	<ul style="list-style-type: none"> ■ bakteriální infekce 30–70/hod ■ chronický proces >100/hod (malignity, TBC, endokarditida), gravidita, ■ nespecifické vyšetření
Presepsin	vzestup v hodinách norma: < 200 pg/ml	<ul style="list-style-type: none"> ■ zvýšený u bakteriální a mykotické infekce ■ > 300 pravděpodobná systémová infekce ■ 500–1 000 střední riziko progresu do těžké sepse ■ > 1 000 vysoké riziko progresu do těžké sepse až septického šoku
IL-6	maximum za 3–5 hod norma: 1,5–7 ng/l	<ul style="list-style-type: none"> ■ o několik hodin předchází vzestup CRP, zvýšený u septických stavů (stoupá úměrně s vývojem závažnosti sepse), u ARDS a pankreatitid, významný v diagnostice neonatální infekce a sepse

Posouzení závažnosti klinického stavu

Pro přístup k léčbě pacienta a rozhodnutí o podání antibiotik je rozhodující kvalifikované posouzení klinického stavu pacienta. Rozpoznání závažnosti onemocnění a předpokládané prognózy vývoje stavu pacienta je rozhodující především pro kriticky nemocného pacienta. Diferenciální diagnostika by měla vzít v potaz i možné neinfekční příčiny stavů probíhajících se symptomy infekce (stavy vyvolané systémovou zánětlivou odpovědí), u nichž podání antibiotik není pro pacienta přínosné. Rovněž lokalizace infekce je klíčová pro volbu optimálního antibiotika, kdy je třeba zohlednit i farmakokinetické vlastnosti antibiotik.

Pro indikaci úvodní antibiotické léčby v případě, že je účast bakterií na stavu pacienta vysoce pravděpodobná, je třeba posoudit, zda pacientův stav vyžaduje urgentní podání antibiotik. V případě přítomnosti těžké sepse nebo septického šoku může opožděné podání ATB nebo chyba ve výběru stát pacienta život (3). Správně indikovaná a účinná antibiotická léčba má z hlediska

prognózy pro nemocného v těžké sepsi rozhodující význam. U kriticky nemocných pacientů (těžká sepsé, septický šok) musí být podávání antibiotik zahájeno neodkladně, přibližně do jedné hodiny od vzniku závažných příznaků (kritický interval), kdy hlavním cílem je rychlá eliminace systémově se šířícího původce v akutní fázi sepse (4). Součástí postupu jsou další komplexní terapeutická opatření a diagnostická vyšetření.

Pokud probíhá infekce bez alterace celkového stavu (febrilie, známek sepse), je možné ATB terapii oddálit, respektive indikovat až na základě průkazu původce a znalosti jeho citlivostního profilu. Existuje i řada situací, které je možné zcela vyřešit bez antibiotické terapie (odstranění cizího tělesa, chirurgickou sanací ložiska, lokálním ošetřováním).

Nejčastější chybou vedoucí k nadužívání antibiotik je indikace ATB léčby pouze na základě nespecifických příznaků (např. horečka, bolesti v krku, průjem apod.). Horečka je typickým příznakem infekce, může mít ovšem i neinfekční příčiny. Naproti tomu existují skupiny pacientů, u kterých se ani závažná infekce horečkou ne-

musí projevit (novorozenci, staří pacienti). Stav pacienta by měl proto být vždy posouzen komplexně, se zhodnocením přítomnosti či absence dalších příznaků infekce a výsledků doprovodných laboratorně-diagnostických vyšetření.

Potvrzení infekční etiologie systémové zánětlivé odpovědi

V rozhodovacím procesu je možno využít některé laboratorní markery (tabulka 1), výsledné rozhodnutí však nemusí být jednoduché. Laboratorní markery mají různou senzitivitu a specifitu, hladina CRP je např. ovlivněna podáváním kortikosteroidů. U závažných infekcí je vhodné sledovat více laboratorních markerů současně, protože jejich výsledky se mohou vhodně doplňovat. Při podezření na močovou infekci je možné využít také biochemické vyšetření moče a močového sedimentu, kdy přítomnost leukocytů v moči může značit infekci. Hodnocení leukocyturie je obtížné u pacientů s dlouhodobě zavedenou močovou cévkou, protože u těchto pacientů mohou být hodnoty zhoršené pouze v důsledku reakce sliznice na cizí těleso. Neoddiskutovatelný přínos má biochemické a cytologické vyšetření dalších tělních tekutin (zejména likvoru, dále např. pleurálního nebo kloubního výpotku, bronchoalveolární lavážní tekutiny).

Laboratorní markery zánětu jsou někdy (především na jednotkách intenzivní péče) součástí standardního nebo pravidelného vyšetřovacího procesu i u pacientů, u kterých lékař nemá žádné klinické podezření na infekci. Při hodnotách mimo referenční rozmezí (např. zvýšené CRP) je nutné projít celým algoritmem rozhodovacího procesu (zhodnocení klinického stavu a jeho závažnosti, aktivní pátrání po lokalizaci a původci infekce a potvrzení infekční etiologie SIRS). Vždy je nezbytné léčit pacienta a ne laboratorní výsledek (CRP, leukocytózu nebo titr sérových protilátek proti infekční nemoci, popřípadě kulturační nález) bez zjevné infekce.

Posouzení stavu imunity

Zvláštní pozornost zasluhují nemocní s primárními i sekundárními imunodeficiencemi. V případě poruchy tvorby protilátek je nemocný ohrožen především bakteriálními infekcemi (sinusitidy, bronchitidy, pneumonie), při buněčném deficitu pak závažnými virovými a oportunními komplikacemi. Buněčný deficit bývá často provázen i různě závažnou poruchou

Tab. 2. Léky potenciálně vedoucí k imunosupresi (kromě léčiv z oblasti hematologie a biologické léčby)

Léky s rizikem vzniku převážně protilátkového imunodeficitu	Léky s kombinovaným účinkem na buněčnou i humorální složku imunosuprese	
Název	Název	Mechanismus účinku
Antimalarika	metotrexát	inhibice tvorby DNA
Captopril	azathioprin	antiproliferační účinek
Carbamazepin	cyklofosamid	alkylační cytostatikum
Glukokortikoidy	mykofenolát mofetil	cytostatický účinek zejm. na T lymfocyty
Soli zlata	cyklosporin A	inhibice aktivace T lymfocytů
Penicilamin		
Phenytoin		
Sulfasalazin		

Tab. 3. Nejdůležitější eliminační cesty antibiotik

Renální eliminace	Hepatická eliminace
Nutnost redukce dávky ATB nebo prodloužení dávkovacího intervalu při snížené renální clearance	Nutnost redukce dávky ATB nebo prodloužení dávkovacího intervalu při zhoršení jaterních funkcí, nepodávat při závažném poškození jater
Většina betalaktamů (peniciliny, cefalosporiny mimo cefoperazonu, karbapenemy)	Tetracykliny (doxycyklin, tigecyklin) Makrolidy (klaritromycin)
Aminoglykosidy (amikacin, gentamicin, netilmicin)	Klindamycin
Glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin)	
Fluorochinolony (ciprofloxacin, ofloxacin)	
Kotrimoxazol	

tvorby protilátek. Nemocní s deficitem v oblasti komplementového systému jsou vysoce vnímaví k infekcím opouzdřenými bakteriemi (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). Empirická antibiotická léčba může být u těchto nemocných složitější s ohledem na četně užívanou dlouhodobou antibiotickou profylaxi.

Odhadnout riziko rozvoje infekčních komplikací u nemocných léčených imunosupresivní léčbou není jednoduché. Již v období diagnózy, která vede k nasazení imunosupresivní léčby, bývá přítomen různě intenzivní sekundární imunodeficit, zejména funkčního charakteru. Hloubka imunodeficitu se dále odvíjí od druhu použité léčby, dávky a délky podávání. U nejběžněji používaných kortikoidů bývá z klinických zkušeností dávka prednisolonu nad 20 mg/d po dobu nejméně dvou týdnů asociována se zvýšeným rizikem infekčních komplikací (6). Imunosupresivní efekt u kombinované léčby se kumuluje a relativní riziko infekce stoupá exponenciálně (5). Jako nezávislé faktory je potřeba zohlednit i vyšší věk a přítomnost malnutrice. Léčivé preparáty mimo léčiv z oblasti hematologie a biologické léčby, které jsou nejčastěji asociovány s imunosupresivním účinkem, jsou vyznačeny v tabulce 2.

Specifickou kapitolu tvoří infekční komplikace u nemocných léčených biologickou léčbou, včetně neonkologických diagnóz. Řada pre-

parátů s sebou nese riziko rozvoje mykobakteriálních infekcí, invazivních mykotických infekcí, zvýšenou frekvenci aktivace chronické hepatitidy B (inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru), reaktivaci JC virů (natalizumab), fatální herpetické infekce (fingolimod), či meningitidy (ekulizumab). V poslední době je i diskutován vztah k závažným bakteriálním infekcím (nejen v souvislosti s léčbou anti-CD20 – rituximabem). Před zahájením biologické léčby je vysoce vhodná preventivní vakcinace ve spolupráci s vakcinačními centry (6, 7).

Aktivní pátrání po zdroji infekce

Pátráme po klasických **subjektivních klinických symptomech infekce** (např. dysurických obtížích, dušnosti, bolesti v místě infekce a další) a také **objektivních známkách** (vzpomeňme na obligátní rubor, calor, tumor, functio laesa). Pokud klinické vyšetření nepodá dostatečnou informaci, je možné využít pro detekci infekčního ložiska moderní zobrazovací metody, např. ultrazvuk, CT, magnetická rezonance, vyšetření značenými leukocyty. Ačkoliv se tento postup (od klinického k technickému) zdá být logický, v dnešní „přetechizované“ medicíně je při žádosti o ATB konzultaci lékaři často poukázováno spíše na laboratorní nález nebo výsledek zobrazovacího vyšetření.

Pokud se rozhodneme antimikrobiální léčbu zahájit, mělo by být **vždy v dokumentaci pacienta zaznamenáno, jaký byl důvod podání (in-**

dikace), dávka, dávkovací interval, délka terapie, způsob, event. rychlost podání. Úplnost informací zabrání rozpakům při předání nemocného jinému lékaři, pomůže v udržení kontinuity a kvality léčby.

Aktivní pátrání po etiologickém agens

Pro co nejpřesnější výběr vhodného antibiotika je nezbytný průkaz původce onemocnění a zjištění jeho citlivosti k antibiotikům. Správná indikace mikrobiologického vyšetření, tj. výběr příslušného vzorku, správná technika odběru a transportu a kvalifikovaná interpretace nálezu ve vztahu k probíhajícímu onemocnění je nejvýznamnější složkou správné antibiotické praxe.

Odběry klinických materiálů by měly být vždy provedeny před aplikací antibiotik. To se týká i kriticky nemocných pacientů, kdy odběr krve na hemokultivační vyšetření představuje základní postup pro průkaz systémové infekce a kdy kulti-vační průkaz původce umožňuje cílené podávání baktericidních antibiotik, jejichž dávkování a délka podávání se v těchto případech liší od standardní léčby lokalizované infekce. Předchozí či předčasná podání antibiotik tlumí bakteriální růst, snižuje výťažnost mikrobiologického vyšetření a znesnadňuje interpretaci nálezu (absence růstu citlivého původce, přecenění nálezu kontaminující či kolonizující mikroflóry apod.). V nemocničním prostředí jsou mikrobiologická vyšetření obvykle členěna do dvou kategorií: vyšetření provedená z klinické indikace (diagnóza vlastního onemocnění) a vyšetření prováděná pro účely screeningu (monitorování osídlení pacienta). Zvláštní formou klinických vyšetření jsou urgentní vzorky, jejichž zpracování je prioritní z hlediska závažnosti infekce. Výsledky urgentních vyšetření (včetně průběžných či předběžných nálezů) jsou aktivně sdělovány ošetřujícímu lékaři.

Rozhodnutí nezačít terapii antibiotiky

Pokud lékař vyhodnotí klinický stav pacienta tak, že se nejedná o infekci, kterou lze ovlivnit podáním antimikrobiálních preparátů, antibiotika by neměla být podána. Někdy je toto rozhodování složité a nemělo by být ovlivňováno dalšími faktory mimo odbornost lékaře: obavami z možného pochybení, tlakem pacientů a rodičů, falešnými představami o neškodnosti antibiotik. Nelze vynechat ani tlak firem, individuální utváření nemoci pacientem a vliv osobnosti lékaře.

Rozhodnutí nezahájit antibiotickou léčbu však není nikdy finální a mělo by být kontinuálně přehodnocováno podle měnícího se klinického stavu pacienta. Někdy je podání antibiotik pouze pozdrženo s očekáváním vývoje klinického stavu.

Volba úvodní antibiotické léčby

Lék, který je pro léčbu dané infekce nejvhodnější, se označuje lék (první) volby. Ten pokrývá nejčastější bakteriální původce v dané lokalizaci, vykazují nejlepší klinické výsledky a současně jeho používání omezuje vznik a selekci rezistence. **Empirická terapie**, tj. podání antibiotika bez mikrobiologického vyšetření, by na úrovni nemocnice měla být potlačena na úkor **úvodní** (neodkladné podání antibiotika u závažných infekcí po předchozím odběru materiálu pro mikrobiologickou diagnostiku) a **cílené** (selektivně zaměřená terapie na známého původce infekce dle výsledků ATB citlivosti) léčby. Výběr vhodného antibiotika se řídí řadou kritérií: místem vzniku infekce (komunitní vs. nozokomiální infekce), klinickou diagnózou, průběhem onemocnění, předpokládaným citlivostním profilem pravděpodobného původce infekce, stavem antimikrobiální rezistence na úrovni nemocnice či oddělení atd.

Běžné komunitní infekce mají obvykle velký samoúdržavný potenciál. Pokud jsou antibiotika indikována, dochází k rychlejší úzdavě a omezení výskytu možných komplikací. Antibiotika jsou indikována v monoterapii a jejich volba by se měla řídit národními doporučeními. Středně závažné a závažné komunitní infekce většinou vyžadují hospitalizaci pacienta a intravenózní podání antibiotik, volba antibiotika by ovšem měla zohlednit komunitní vznik onemocnění. U původců **komunitních infekcí** je v České republice poměrně příznivá situace ve výskytu rezistence k lékům volby pro respirační (penicilin, amoxicilin) a močové infekce – nitrofurantoin (8). Naopak u alternativních antibiotik (makrolidy, chinolony) dochází k nárůstu výskytu rezistence a používání těchto skupin antibiotik by mělo být omezeno. Pro praktické použití je v současné době v ČR vypracováno několik doporučených postupů, které jsou dostupné na webových stránkách odborných společností ČLS JEP: doporučený postup pro léčbu komunitních respiračních infekcí, pro diagnostiku a léčbu komunitní pneumonie dospělých, léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest, pro

infekční endokarditidu (dostupné na stránkách České společnosti pro infekční lékařství na www.infekce.cz, Odborné dokumenty). Je doporučováno také vytvořit vlastní postupy ATB terapie v daném zařízení pro běžné indikace (komunitní pneumonie, infekce močových cest, intraabdominální infekce, infekce kůže a měkkých tkání a chirurgická profylaxe).

Pro úvodní terapii infekcí spojených se zdravotní péčí (dříve nozokomiálních infekcí) je obtížné vytvořit dlouhodobě platná doporučení podobně jako u komunitních infekcí. Ačkoliv základní spektrum původců se příliš nemění, adekvátní volba antibiotik by se měla řídit aktuálním stavem rezistence na národní, ale i místní úrovni. Původci časných nozokomiálních infekcí jsou obvykle analogií komunitních patogenů (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*), u pozdní infekce (vznik od 5. dne od přijetí) se spektrum vyvolavatelů významně liší. Vysoký podíl infekcí je stále způsoben *S. aureus*, narůstá však pravděpodobnost jeho rezistence k oxacilinu (kmeny MRSA – meticilin rezistentní *S. aureus*), zvyšuje se podíl gramnegativních bakterií (enterobakterie, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), které jsou v nemocničním prostředí často rezistentní k řadě antibiotik. Volba terapie se pak opět řídí stavem nemocného a měla by vycházet ze znalostí lokální prevalence původců a jejich citlivosti a aktuálního osídlení pacienta.

Predikce citlivosti potenciálního původce nozokomiálních infekcí založená na monitorování osídlení pacientů na oddělení patří mezi často používanou metodiku. Probíhá podle hesla: „Poznej mikroorganismus a mikrobiální prostředí oddělení“. Pravidelný screening výskytu kmenů a jejich fenotypů rezistence u jednotlivých skupin pacientů, imunokompromitovaných, pacientů v intenzivní péči nebo novorozenců vychází z předpokladu, že část nozokomiálních infekcí vychází z osídlení pacienta (endogenní zdroj infekce), kdy rezervoárem je gastrointestinální trakt, horní cesty dýchací, kůže. Druhou teorií podporující screening je fakt, že infekci kmeny z exogenního zdroje předchází alespoň krátkodobá kolonizace sliznic (např. nově se objevující pozitivní kultivace *Pseudomonas aeruginosa* z horních cest dýchacích u ventilovaného pacienta). Změny mikrobiálního osídlení pak mohou signalizovat počínající infekce a tyto podklady

mohou být využity pro úvodní terapii. Na druhou stranu je nutno varovat před přeceňováním významu osidlujících mikroorganismů a nadměrnou preskripcí rezervních širokospektrých antibiotik pouze na základě znalostí kolonizující mikroflóry.

Otázka pokrytí multirezistentních kmenů v úvodní či empirické terapii jak komunitních, tak nozokomiálních infekcí zůstává otevřená a vždy bude záležet na konkrétní situaci. Jedná se především o pacienty s již prokázanou kolonizací nebo infekcí multirezistentními kmeny v minulosti, o pacienty opakovaně hospitalizované, pacienty operované nebo hospitalizované v předchozích třech měsících a také o ty, kteří přicházejí ze zařízení s vysokým rizikem získání těchto kmenů (léčebny dlouhodobě nemocných, dlouhodobá intenzivní péče, ze zahraničí – převážně ze zemí z jižních a východních států Evropy, Afriky a Asie). Při léčbě pacientů v závažném stavu je nutné na tyto multirezistentní kmeny myslet a použít antibiotika, která mají tyto kmeny ve svém spektru. Pokud při pátrání po etiologickém agens nejsou potvrzeny, je důležité toto rozhodnutí přehodnotit a deeskalovat ATB terapii.

Také znalost **předchozí antibiotické terapie** může pomoci ve výběru léčby, neboť použité antibiotikum jistě vedlo k selektivnímu tlaku a příčinné agens současně infekční epizody je pravděpodobně k již použitým antibiotikům necitlivé.

Kombinační terapie má nezastupitelnou úlohu v určitých klinických situacích, zvláště v úvodní terapii kriticky nemocných v riziku infekce MDR kmeny. Tyto život ohrožující stavy (seps, těžká seps, septický šok) vyžadují razantní léčbu zaměřenou zejména na gramnegativní bakterie, které jsou častým zdrojem sepse, ale jejichž vlastnosti (endotoxin) jsou příčinou rychlého progresu onemocnění. V kombinované terapii se obvykle používá širokospektrý betalaktam a aminoglykosid. Použití specifických antibiotik zaměřených na grampozitivní bakterie (glykopeptidy, linezolid, ceftarolin) je třeba zvážit dle epidemiologické situace (výskyt MRSA, enterokoková infekce) či klinické symptomatologie (např. komunitní abscedující pneumonie – původce *S. aureus* s produkcí Panton-Valentínova leukocidinu). Dalším hlediskem pro použití kombinace antibiotik v úvodní terapii je podezření na polymikrobiální etiologii infekce, např. u abscesů či nitrobráňních infekcí.

Jedním z přístupů za zachování účinnosti antibiotické terapie je i tzv. rotace antibiotik, tj. pravidelná výměna hlavního antibiotika („antibiotic cycling“). Klinické studie zaměřené na efekt tohoto opatření mají však nejednoznačné výsledky. Metanalýza švýcarských autorů prokázala účinnost rotace antibiotik na snížení celkové incidence nozokomiálních infekcí, včetně infekcí vyvolaných rezistentními mikroby. Předpokladem ovšem byla nízká bazální úroveň výskytu rezistence (9).

Pro dostatečný klinický efekt je při péči o nemocné pacienty nezbytné **optimalizovat dávkování**. U nemocného v septickém šoku se mění distribuční objem látek, což může ovlivnit koncentraci antibiotika. Dávky musí být na horní hranici dávkovacího rozmezí, u některých antibiotik (např. kolistinu, vankomycinu) je v současné době doporučována také tzv. nasycovací dávka (loading dose). Je to první dávka ATB, jejímž účelem je rychlé dosažení terapeutické koncentrace.

Pro stanovení optimálního dávkování je nezbytné znát také renální a hepatální funkce, protože jsou zodpovědné za hlavní cesty eliminace antibiotik z organismu. Při zhoršení funkcí je nutná korekce dávky (převážně redukce), aby nedošlo k akumulaci antibiotik s možností vzniku nežádoucích toxických projevů antibiotika (tabulka 3). Někdy je nutné naopak dávku zvýšit u pacientů s rychlou renální eliminací nebo zrychleným metabolismem např. při indukci enzymů jinými léky (např. rifampicinem nebo fenytoinem). U astenických jedinců, nemocných s vyčerpávacími chorobami (spojenými s úbytkem svalové hmoty), geriatrických pacientů nemusí hladina sérového kreatininu zcela korespondovat se skutečnými ledvinovými funkcemi (10, 11).

LITERATURA

- Jindrák V. Antibiotická politika v České republice, Postgraduální medicína, 2013; 15(8): 822–828.
- Marešová V. Nejčastější chyby a omyly antibiotické léčby infekce horních cest dýchacích, Causa subita, 2002; 1: 41–43.
- Bernard M, Lichtenstern CH, Eckmann CH, et al. The early antibiotic therapy in septic patients – milestone or sticking point? Critical Care, 2014; 18: 671.
- Jindrák V. Strategie léčby septických stavů. Medical Tribune, 2008; 23, dostupné na <http://www.tribune.cz/clanek/12515-strategie-antibioticke-lecby-septickyh-stavu>.
- Toruner M, Lotus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease, Gastroenterology, 2008; 134(4): 929–936.

Určité lokalizované či orgánové infekce jsou obtížně léčitelné: mozkový absces (špatný průnik ATB přes hematoencefalickou bariéru), chronická prostatitis, nitrooční infekce, abscesy (silná membrána, kyselé pH, přítomnost hydrolytických enzymů), kardiální a intravaskulární vegetace (špatná penetrace ATB), osteomyelitis (špatná penetrace ATB, avaskulární sekvestry) a další. V těchto případech je nezbytná vysoká dávka ATB (často v kombinaci), kratší dávkovací interval a prodloužené podávání.

Termín **alergie** na antibiotika je pacienty a neřídka i lékaři zaměňován za nežádoucí reakce typu prosté intolerance, toxicity, lékových interakcí, terapeutického selhání, nepřímé nežádoucí reakce, jako je např. postantibiotická kolitida. Pravá hypersenzitivní poléková reakce je imunologicky zprostředkovaná reakce, kde hlavní roli mohou hrát jak IgE protilátky, tak protilátky v třídách IgG či IgM, aktivovaný komplement, cirkulující imunokomplexy nebo jde o reakci zprostředkovanou lymfocyty. Z časového hlediska může být reakce buď okamžitá (IgE-zprostředkovaná – tzv. reakce anafylaktická, či non-IgE mediovaná reakce – anafylaktoidní), nebo pozdní. Nejčastější klinickou manifestací hypersenzitivní reakce je exantém, zčervenání kůže (rush), angioedém. Nejzávažnější formou je anafylaktický šok. Závažné alergické reakce jsou většinou dobře dokumentovány v historii pacienta. Daného antibiotika nebo antibiotika stejné skupiny bychom se měli vyvarovat (např. penicilin, ampicilin, piperacilin) a použít alternativní antimikrobiální preparát. Problémem může být situace, kdy pacient udává alergii na jediný dostupný preparát (např. alergie na kotrimoxazol při nutnosti léčby nebo profylaxe pneumocystové pneumonie). Pokud nejde o urgentní situaci, je možné využít desenzibilizačních schémat

za použití *magistraliter* připravených zvyšujících se dávek antibiotika (12). Vlastní prohlášení pacienta o alergii může být nespolehlivé, pouze 10–20% pacienty označovaných alergií na peniciliny bylo potvrzeno kožními testy (13).

Při použití všech léčivých přípravků bychom se měli **vyvarovat závažných lékových interakcí**, i při indikaci antimikrobiálních preparátů může vznikat mnoho potenciálně nebezpečných situací. Například klaritromycin, jeden z nejčastěji volených makrolidů, kompetitivně snižuje metabolizaci jiných léků a tím zvyšuje jejich koncentraci a případnou toxicitu. Potenciálně rizikové je současné podání s léky prodlužujícími QT interval (např. některá antiarytmika), karbamazepinem, cyklosporinem, antiretrovirými léky, midazolamem, omeprazolem, orálními antidiabetiky, známé jsou interakce s warfarinem. Dalším problematickým antibiotikem je rifampicin, který způsobuje snížení hladiny, a tím také snížení účinku mnoha dalších léků. Rifampicin tak může komplikovat léčbu warfarinem, antikonvulzivou (fenytoin), kardiovaskulárními léčivými (např. verapamil, diltiazem), psychotropními látkami (haloperidol, benzodiazepiny) a dalšími preparáty (14).

Mezi méně závažně, ale velmi časté interakce patří užití některých antacid obsahujících hliník, kalcium nebo magnesium s perorálními fluorochinolony (např. ciprofloxacin), která významně snižují jejich absorpci z trávicího traktu. Stejně účinky způsobuje i současně podávaný kalcium bikarbonát nebo vitaminy obsahující sulfát nebo zinek.

Správně zvolená a účelně prováděná úvodní antibiotická léčba má pro stav pacienta rozhodující význam. Dalšímu vývoji po nasazení ATB (hodnocení stavu pacienta, délce terapie a jejímu ukončení) bude věnována část II.

- Stehlík J, Mareš K, Lukáš M, et al. Doporučení pro vakcinaci nemocných s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na imunosupresivní a biologické léčbě. Postgraduální medicína 2012; 7.
- Vencovský J, a výbor České reumatologické společnosti. Čes Revmatol, 2009; 17(3): 146–160.
- Žemličková H. Antibiotická rezistence bakteriálních původců nejčastějších komunitních infekcí v České republice. První linie 2012; 2: 13–15.
- Abel zur Wiesch P, Kouyou R, Abel S, et al. Cycling Empirical Antibiotic Therapy in Hospitals, Meta-analysis and Models, PLoS Pathog. 2014; 10(6): e1004225.
- Leekha S, Terrel CL, Edson RS, et al. General Principles of Antimicrobial Therapy, Mayo Clin Proc., 2011; 86: 156–167.

- Schuck O, Teplan V, Smrčková I, et al. Sérová koncentrace kreatininu a funkce ledvin (nový vzhled do staré problematiky), Vnitřní lékařství, 2005; 51(6): 726–727.
- Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults, WHO, Recommendations for a public health approach, 2006, dostupné na <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctxguidelines.pdf>.
- Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW, et al. Is this patient allergic to penicillin? an evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy, JAMA, 2001; 285(19): 2498–2505.
- Grayson ML, et al. Kucers' The Use of Antibiotics Sixth edition, ASM Press, 2010, ISBN 978 0 340 927 670.