

Antibiotika musí být používána s rozmyslem

Pediatr. praxi 2015; 16(5): 355–356

Ačkoliv jsou antibiotika předepisována již téměř století, jejich problematika je stále složitější. Důvodem je především vysoký nárůst rezistencí, který průběžně mění algoritmy jejich užití. V rámci XXXII. dnů praktické a nemocniční pediatrie, které se konaly v květnu v Olomouci, vystoupily s kompletním sdělením **MUDr. Václava Adámková**, primárka Klinické mikrobiologie a Antibiotického centra VFN a 1. LF UK v Praze a **MUDr. Zuzana Blechová** z Kliniky infekčních nemocí 2. LF UK a pražské Nemocnice Na Bulovce. Jejich vystoupení pokrývalo široké spektrum témat antimikrobiální léčby, doplněno bylo také o interaktivní část, včetně hlasování publika.

Tématem odborného setkání byla i léčba onemocnění způsobených gramnegativními bakteriemi (G-), především infekcí močového traktu. G- bakterie vykazují určité nepříjemné charakteristiky, jako je častější výskyt rezistencí, nižší efektivita ambulantní péče a potenciálně rychlý rozvoj septického endotoxinového šoku, který může v extrémním případě proběhnout ze stavu plného zdraví do smrti během 6 hodin. Jedním z mechanismů rezistence, který se vyskytuje u G+ i G- bakterií, je produkce širokospektrých betalaktamáz (např. ESBL), které způsobují rezistenci ke všem betalaktamovým antibiotikům, včetně cefalosporinů a monobaktamů. „Léčebnou možností jsou v tomto případě přípravky obsahující inhibitory betalaktamáz, jako je klavulanát, sulbaktam či tazobaktam, případně karbapenemy a většinou i cefamyciny (cefotaxim). Rozvojem rezistencí však byly bohužel vyselektovány kmeny, které produkují takzvané AmpC betalaktamázy, tedy hydrolytické enzymy rozkládající jak peniciliny a cefalosporiny, tak cefamyciny a monobaktamy. Tyto enzymy jsou navíc rezistentní k inhibitorům betalaktamáz a alternativou tak zůstávají, že skupiny betalaktamových antibiotik, pouze karbapenemy,“ vysvětluje V. Adámková a dále ilustruje smutnou kazuistiku – jednalo se o třítydenní, donošenou holčičku s vrozeným megaureterem: „Dítě bylo vyšetřeno na nefrologické ambulanci a vzhledem k podezření na infekci močových cest byla ve čtvrtek odebrána moč na kulturační vyšetření v naší laboratoři. Empiricky byl nasazen cefuroxim. Dítě bylo následně hospitalizováno v jiné nemocnici. U nás byla v pátek stanovena hraničně pozitivní *E. coli* (10^3 CFU/ml) a *E. faecalis* (10^5 CFU/ml). Kulturační nález byl nahlášen na ambulanci a na pracoviště, kde dítě

leželo, s tím, že výsledek citlivosti bude k dispozici v sobotu ráno. V té době jsme zjistily, že se jedná o *E. coli* produkující ESBL, ale o tento fakt si bohužel nikdo nezavolal. Děvče bylo dále léčeno cefuroximem a v pondělí byla odebrána kontrolní moč, druhý den se zjištěním nárůstu koncentrace *E. coli* na 10^7 CFU/ml. Dítě se klinicky významně zhoršilo, a protože bylo výrazně febrilní, odebral ošetřující lékař hemokulturu. Teprve ve středu na příslušném oddělení zjistili, že se jedná o *E. coli* pozitivní na ESBL, potvrzena byla sepse s mikroskopicky stanovenými G- tyčkami v hemokultuře. Terapie byla sice zaměněna na meropenem, ale dítě bohužel další den zemřelo. Důležité si je zde uvědomit, že ESBL kmeny nejsou pouze nozokomiální záležitostí, ale že se vyskytují i v komunitě,“ varuje.

Rezistencí gramnegativních bakterií k antibiotikům se zabývala řada klinických studií. Podle evropských dat z PSMR NRL je nárůst rezistentních kmenů močových infekcí *E. coli* mezi lety 2005 a 2011 patrný u mnoha skupin antibiotik. Rezistence k ampicilinu stoupla z 36,3 na 43,4 %, podobně u co-trimoxazolu se poměr rezistentních kmenů zvedl z 17,4 na 24,1 %. Téměř dvojnásobná je oproti roku 2005 rezistence k nalidixové kyselině/norfloxacinu, nyní je na 12,1 %. Také k nitrofurantoinu jsou *E. coli* častěji rezistentní, nyní v 2,3 % případů, oproti 1,7 %. Další práce se věnovala rezistencím *E. coli* k flourochinolonům na území České republiky. Situace je podle V. Adámkové nejhorší v Králověhradeckém kraji, kde rezistentní kmeny tvoří téměř 20 %, následuje Praha a kraje Pardubický, Vysočina, Olomoucký a Jihomoravský. Hladina rezistencí v ostatních krajích je pod průměrnou hladinou 12,2 %. Ve srovnání s ostatními evropskými státy je situace v ČR vcelku dobrá, přesto rozhodně není čas usínat na vavřínech. A to i proto, že u jiných bakterií, například *Klebsiella pneumoniae*, stojíme v procentu výskytu rezistentních kmenů v celoevropském kontextu v popředí. Tato bakterie je přítomná u nás více než v 50 % případů rezistentní k cefalosporinům III. generace, fluorochinolonom nebo aminoglykosidům, multirezistentních kmenů je už třetina.

Černý kašel u nás rozhodně není eradikován

V další části semináře byla diskutována diagnostika a léčba černého kašle. Onemocnění,

na které se poměrně často nemyslí, protože se proti němu očkuje. Bohužel mají vakcíny omezenou účinnost a černý kašel tak stále rozhodně nepatří mezi u nás eradikované nemoci. Z. Blechová podtrhuje, kterým skupinám nemocných je v léčbě třeba věnovat zvýšenou pozornost: „Největší význam by mělo léčit ty, kteří jsou v katarálním stadiu. Jakmile přejde nemoc do stadia paroxysmálního, léčba v podstatě nezabírá na záchvaty kašle, nutno však léčit z epidemiologických důvodů. Terapie je zcela zásadní u těhotných žen a oslabených osob. Pozitivita protilátek proti onemocnění musí být hodnocena ve všech třídách a v časovém intervalu. Pokud se však objeví pacient s mírnými příznaky, trvajícími dlouhou dobu (přes 6 týdnů), který má pozitivní protilátky pouze v třídě IgA, není takového nemocného nutné léčit. *Bordetella pertussis* přetrvává v organismu pouze po několik týdnů a dlouhodobé, bezpříznakové nosičství se nevyskytuje. Terapie by byla zásadní pouze ve speciálních případech, například pokud má být pacient v kontaktu s novorozencem. Na druhou stranu však bohužel neplatí, že by byli nemocní po očkování vždy plně chráněni a i ti, kteří byli v posledních letech očkováni, mohou na černý kašel trpět.“

Také zde byla zmíněna kazuistika, popisující pětíměsíční holčičku, která nebyla proti pertusi očkována, z důvodu nedůvěry matky k vakcínám. Dítě bylo perinatálně bez zátěže, už týden ale trpělo progredujícím kašlem a zvracením, jinak mezi záchvaty bylo klidné a afebrilní. „V krevním obraze bylo $16,3 \times 10^9/l$ leukocytů a z nazofaryngeálního výtěru byla pomocí PCR stanovena *Bordetella pertussis*. Sérologicky pozitivní byl až druhý odběr během 16. dne onemocnění, ve třídách protilátek IgG a IgM. Kuriozitou byl léčebný přístup matky a babičky (rodina imigrantů) dítěte, které dříve přikládaly na chodidla drčený česnek. V nemocničním pokoji byl tak silně cítit, že jsme pátrali po zdroji a po sundání ponožek jsme objevili kůži s erytémem a puchýři, ačkoliv byl česnek údajně přiložen jen po dobu několika hodin,“ vzpomínala Z. Blechová.

Jaká antibiotika pro laktaci a graviditu?

Prostor dostala také problematika použití antibiotik během těhotenství a kojení. I pro tuto lékovou skupinu platí klasifikace FDA vhodnosti použití látek v těhotenství, která rozlišuje celkem

5 stupňů podle bezpečnosti a přesvědčivosti evidence. Potenciální možnosti spadají do kategorií A a B, tedy mezi látky, které prokazatelně nenesou žádné riziko, anebo jsou relativně bezpečné a v praxi široce používané. V infekčním lékařství patří mezi látky z kategorie B z antimykotik amfotericin B a z antivirotik acyklovir a valacyklovir. Přímo z antibiotik jsou to všechny peniciliny a cefalosporiny, karbapenemy, azitromycin, vankomycin a klindamycin. Metronidazol by neměl být užíván v prvním trimestru, stejně jako nitrofurantoin, vzhledem k možné asociaci s deficiencí glukóza-6 dehydrogenázy (G6PD). Naopak kontraindikovány jsou některé makrolidy, chinolony, gentamicin, chloramfenikol a samozřejmě tetracykliny. „Je třeba mít na paměti, že všechna antibiotika přestupují placentou a gravidita významně mění jejich farmakokinetiku. Dochází k ohromnému zvýšení distribučního objemu a například biologická do-

stupnost penicilinů klesá až o 50 %. Častou chybou v těhotenství je navíc obecné poddávkování léčiv, kdy se lékaři obávají vlivu látek na plod a biologickou dostupnost tak dále snižují. Na druhou stranu, podle guidelines mezinárodních odborných společností, lze účinek antibiotik naopak zvýšit systémovou enzymoterapií, která je i v těhotenství zcela bezpečná,“ upozorňuje V. Adámková.

Přednášející se dále zastavily u současného kojení a užívání antibiotik. Látky se do mléka dostávají pasivní difúzí přes koncentrační gradient, i aktivním transportem, včetně transcelulární difuze. Jejich koncentrace v plazmě je ovlivněna řadou faktorů, mezi něž patří pH mléka a plazmy, afinita k plazmatickým proteinům, biologický poločas, rozpustnost v tucích či délka kojení a jeho frekvence. Nežádoucí účinky u kojeného dítěte mohou být ve smyslu ovlivnění střevní mikroflóry a následného průjmu a malabsorpce,

dále pak přímo nežádoucí účinky daného léčiva nebo interference s kultivačním vyšetřením novorozence, které přinese falešně negativní výsledek. Do kategorie L1, tedy mezi látky vhodné při laktaci, patří například peniciliny, omezeně makrolidy, slabě do mléka přestupují ciprofloxacin a nitrofurantoin – ten by však opět neměl být podáván během prvního měsíce života, anebo u deficiencie G6PD, kde přináší riziko hemolýzy. Co-trimoxazol by neměl být používán u kojící matky během prvního měsíce života dítěte, protože interferuje s metabolismem folátu. Obecně platí, že jsou preferovány spíše látky s kratším biologickým poločasem, které tak mají méně času do mléka přestoupit. I zde dochází ke klinické aplikaci, kdy je například středně dlouho působící makrolid klaritromycin vhodnější, než dlouhodobě působící azitromycin.

-red-