

**23. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2019**

**Nové a staronové antimikrobní přípravky  
v éře multirezistentních mikroorganismů**



# **SBORNÍK PŘEDNÁŠEK**

**Pořadatelé**

**TRIOS, spol. s r.o.**  
vydavatel časopisu  
Klinická mikrobiologie a infekční lékařství

**Organizační agentura**

**Produkce BPP s.r.o.**  
K Dálnici 593, 760 01 Zlín 1  
tel.: 577 219 803, [prochazka@bpp.cz](mailto:prochazka@bpp.cz)  
[www.bpp.cz](http://www.bpp.cz)

**23. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2019**

# **Nové a staronové antimikrobní přípravky v éře multirezistentních mikroorganismů**

*Sborník přednášek*



Výkonný redaktor  
**prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.**

Vydala  
**Produkce BPP s.r.o.**  
K Dálnici 593, 760 01 Zlín

Vytiskl  
**H.R.G. spol. s r.o.**  
Svitavská 1203, 570 01 Litomyšl

Zlín 2019  
Vydání I.

Editor © Milan Kolář, 2019  
© Produkce BPP s.r.o., 2019

Tato publikace neprošla redakční jazykovou úpravou  
Neprodejné

**ISBN 978-80-907517-3-6**

# 23. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2019

## OBSAH

---

<b>Potřebujeme nová antibiotika nebo správnou interpretaci mikrobiologických výsledků?</b> .....	<b>5</b>
Kolář M.	
<b>Nový algoritmus odběru hemokultur a interpretace</b> .....	<b>8</b>
Kayalová M., Dřevínek P.	
<b>Možnosti a interpretace genetické diagnostiky</b> .....	<b>9</b>
Hubáček P.	
<b>Aztreonam - indikace a limitace</b> .....	<b>10</b>
Chmelařová E.	
<b>Antibiotika ve veterinárním lékařství</b> .....	<b>11</b>
Bardoň J.	
<b>Vyšetření citlivosti k antibiotikům a jeho klinická interpretace, EUCAST</b> .....	<b>14</b>
Žemličková H.	
<b>Klinická mikrobiologie nejen v intenzivní péči</b> .....	<b>15</b>
Adámková V.	
<b>Současná situace v bakteriální rezistenci ke karbapenémům a kolistinu</b> .....	<b>16</b>
Hrabák J.	
<b>Kolistin: antibiotikum poslední záchrany?</b> .....	<b>17</b>
Štefan M.	
<b>Nová antibiotika v terapii infekčních komplikací pacientů s termickým traumatem</b> .....	<b>18</b>
Lipový B., Hanslianová M.	
<b>Azolová antimykotika – přehled a klinické využití dnes</b> .....	<b>19</b>
Mallátová N.	
<b>Vývoj antimykotické léčby u hematologických pacientů dle databáze FIND (2000 - 2018)</b> ..	<b>22</b>
Kocmanová I., Weinbergerová B.	
<b>Testování <i>in vitro</i> citlivosti k antimykotikům - minulost a současné možnosti</b> .....	<b>23</b>
Buchta V.	
<b>Zkušenosti s tigecyklinem</b> .....	<b>25</b>
Vágnerová I., Blahut L.	
<b>Fosfomycin a nifuratel v léčbě močových infekcí</b> .....	<b>26</b>
Štefan M.	
<b>Chloramfenikol - indikace a limitace</b> .....	<b>27</b>
Krejčí E., Cachová M.	
<b>Chloramfenikol z pohledu klinického farmaceuta</b> .....	<b>30</b>
Nováková H.	
<b>Klinické zkušenosti s podáváním chloramfenikolu na neurochirurgii</b> .....	<b>32</b>
Melecký M., Cachová M.	
<b>Léčba mozkových abscesů pohledem infektologa</b> .....	<b>33</b>
Sagan J.	
<b>Chloramfenikol účinný v léčbě invazivního streptokokového onemocnění</b> .....	<b>34</b>
Smrčka V., Horníková M.	
<b>POZNÁMKY</b> .....	<b>35</b>



# POTŘEBUJEME NOVÁ ANTIBIOTIKA NEBO SPRÁVNOU INTERPRETACI MIKROBIOLOGICKÝCH VÝSLEDKŮ?

**Kolář Milan**

*Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc*

---

Významným zdravotnickým problémem je stoupající rezistence bakterií k účinku antibiotické léčby. Aplikace antibakteriálních přípravků, resp. jejich selekční tlak, je důležitým faktorem tohoto nepříznivého účinku a v odborné literatuře je k dispozici řada sdělení dokladujících uvedenou skutečnost (1-4). Je však nutné poukázat na stoupající rezistenci i v případě snižování spotřeby antibiotik (5). Vysvětlení tohoto jevu spočívá v šíření mobilních genetických elementů (především plazmidů a transpozonů) v bakteriálních populacích. Více jak 75letá éra masivního, v řadě případů nekontrolovaného a zbytečného, podávání antibiotik způsobila současnou alarmující situaci. Je nutné zdůraznit, že zvyšující se odolnost bakteriálních patogenů k účinku antibiotik přináší možnost návratu do nové „bez-antibiotické éry“, v níž nebudou k dispozici adekvátní antibiotika pro léčbu bakteriálních infekcí s etiologickou rolí multirezistentních a panrezistentních bakterií.

V současné době je opakovaně zdůrazňována, a to velmi správně, nutnost praktické realizace „antibiotic stewardship“, přičemž tento termín lze volně definovat jako soubor opatření vedoucích k racionální antibiotické léčbě založené na adekvátním výběru antibakteriálních přípravků, odpovídající délce jejich aplikace a současně vhodném způsobu podání (6).

Důležitou součástí řešení problematiky bakteriální rezistence k antibiotikům, mimo jiné, jsou následující činnosti:

- vývoj nových antibiotik,
- adekvátní identifikace bakteriálních patogenů, resp. správná interpretace mikrobiologických výsledků,
- adekvátní stanovení citlivosti/rezistence bakteriálních patogenů k antibiotikům,
- úzká spolupráce klinických lékařů a mikrobiologů.

Vzhledem k významnému nárůstu výskytu rezistentních bakterií, především v intenzivní péči, je nutné vyvíjet nová antibakteriální léčiva. Lze definovat dvě vzájemně se doplňující strategie:

- zavádění nových antibakteriálních látek do klinické praxe za pomoci zvýšené aktivity ve výzkumu a vývoji,
- prodloužení času potřebného pro vznik rezistence k danému antibiotiku jeho vhodným používáním prostřednictvím „antibiotic stewardship“, resp. komplexní antibiotické politiky.

Vývoj nových antibakteriálních látek lze charakterizovat třemi základními oblastmi:

- modifikace stávajících antibiotik,
- vývoj inhibitorů mechanismů rezistence (např. nové kombinace inhibitorů bakteriálních beta-laktamáz a cefalosporinů),
- vývoj zcela nových antibiotik.

Tabulka 1 uvádí vývoj vybraných antibiotik, resp. jejich zavádění do praxe, v souvislosti s popisy bakterií se získanou rezistencí k jejich účinku. Tyto údaje potvrzují, že nová antibiotika jsou potřebná, ale není to jediné řešení problému bakteriální rezistence. Není možné se orientovat pouze tímto směrem, který je navíc velmi limitovaný, a je nutné aplikovat i další, níže uvedené přístupy, které významně přispívají k omezení šíření rezistentních bakterií.

Tabulka 1: Vývoj antibiotik a získaná bakteriální rezistence  
(dle <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>)

Antibiotikum a termín zavedení do klinické praxe	Vývoj bakteriální rezistence (fenotyp rezistence)
penicilin, 1943 tetracyklin, 1950 kolistin, 1952 erytromycin, 1953 methicilin, 1960 gentamicin, 1967 vankomycin, 1972 imipenem, ceftazidim, 1985 levofloxacin, 1996 linezolid, 2000 ceftarolin, 2010	penicilin-rezistentní stafylokok, 1940 tetracyklin-rezistentní shigela, 1959 methicilin-rezistentní stafylokok, 1962 penicilin-rezistentní pneumokok, 1965 erytromycin-rezistentní streptokok, 1968 gentamicin-rezistentní enterokok (HLR), 1979 ceftazidim-rezistentní enterobakterie, 1987 vankomycin-rezistentní enterokok, 1988 levofloxacin-rezistentní pneumokok, 1996 imipenem-rezistentní enterobakterie, 1998 linezolid-rezistentní stafylokok, 2001 vankomycin-rezistentní stafylokok, 2002 panrezistentní acinetobacter a pseudomonáda, 2004/2005 panrezistentní enterobakterie, 2009 ceftarolin-rezistentní stafylokok, 2011 kolistin-rezistentní enterobakterie, 2016

Legenda: HLR – „high level resistance“

Mikrobiologické vyšetřovací metody jsou důležitou součástí komplexního diagnostického postupu při rozlišení mezi infekčními a neinfekčními procesy a jsou zásadní pro určení konkrétních etiologických agens. Významným přínosem pro včasnou identifikaci bakteriálních původců je systém MALDI-TOF využívající hmotnostní spektroskopii. Tato metodika umožňuje určit bakteriálního původce bezprostředně po primokultivaci, tedy první den po inokulaci klinického materiálu na příslušné kultivační půdy. Přes skutečnost, že není k dispozici stanovení citlivosti/rezistence bakteriálního původce k antibakteriálním přípravkům, má jeho přesná identifikace velký význam právě pro antibiotickou léčbu. Je totiž možné, a v podstatě nutné, vzít v potaz přirozenou rezistenci a současně aktuální údaje o získané rezistenci příslušných bakteriálních druhů. Tento postup umožňuje optimalizaci iniciační antibiotické léčby a tím snížit morbiditu i mortalitu bakteriálních infekcí.

Nedílnou součástí mikrobiologických vyšetřovacích metod jsou postupy využívané ke stanovení citlivosti/rezistence bakteriálních patogenů k antibiotikům. Určení citlivosti bakteriálního původce na antibiotika in vitro je důležitým předpokladem kauzální antibiototerapie a současně léčebného přístupu vycházejícího z farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) parametrů. Je zřejmé, že tento postup je velmi náročný, na druhé straně však umožňuje personalizovaný přístup, který je pro antibiotickou léčbu, především u těžce probíhajících bakteriálních infekcí pacientů na jednotkách intenzivní péče, naprosto nezbytný. PK/PD léčba může být formulována jako aplikace antibakteriálních léčiv s ohledem na hodnotu minimální inhibiční koncentrace příslušného antibiotika, možnou přítomnost bakteriálních mechanismů rezistence, lokalizaci infekce, celkový klinický stav pacienta, včetně zánětlivých markerů, a farmakologické vlastnosti daného antibiotika. Kvalitativní určení (na základě diskové agarové metody) citlivosti nebo rezistence bakterie k antibiotikům má omezený význam a není zcela vhodné pro pacienty se závažnými a život ohrožujícími bakteriálními infekcemi. Z výše uvedeného rovněž vyplývá, že adekvátní antibiotická léčba musí být založena na pečlivé interpretaci získaných výsledků, komplexním posouzení klinického stavu pacienta a personalizovaném přístupu.

V rámci antibiotické léčby je úzká spolupráce klinických lékařů a mikrobiologů velmi přínosná. Mikrobiologové mohou aktivně zasahovat do realizace „antibiotic stewardship“, včetně racionální antibiototerapie, právě na základě znalosti frekvence bakteriálních patogenů a jejich rezistence v přesně vymezených epidemiologických jednotkách. Součástí je i kontrola indikací a následných aplikací antibiotik,

především v případě nemocničních zařízení. Dále je nutné pečlivě zvážit interpretaci mikrobiologických kultivačních výsledků a sdělování citlivosti či rezistence bakterií k antibiotikům ošetřujícím lékařům. Správnost interpretace jak možné patogenní úlohy izolované bakterie a její citlivosti, tak i mechanismu event. rezistence, je z pohledu antibakteriální léčby velmi vhodným způsobem spolupráce mezi mikrobiologem a klinickým lékařem, z které může pacient významně profitovat.

***Podpořeno grantem IGA\_LF\_2019\_21.***

## **Literatura**

1. Ballou CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance. Report of the national nosocomial resistance surveillance group. *Diag Microbiol Infect Dis* 1992, 15:37-42.
2. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000, 3:303-311.
3. Kolář M, Htoutou Sedláková M, Suchánková H, Hanulík V. Vliv selekčního tlaku karbapenemů na bakteriální rezistenci. *Klin Mikrobiol Inf Léč* 2013, 19:4-7.
4. Kolář M, Urbánek K, Látal T. Antibiotic selection pressure and development of bacterial resistance. *Intern J Antimicrob Agents* 2001, 17:357-363.
5. Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, Suchánková H, Kolář M. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farmacie* 2012, 26:61-66.
6. Kolář M. Zásady antibiotické léčby. *Rozhl Chir* 2019, 98:137-144.

# NOVÝ ALGORITMUS ODBĚRU HEMOKULTUR A INTERPRETACE

**Kayalová Muna**

Dřevínek P.

*Ústav lékařské mikrobiologie FN v Motole a 2. LF UK, Praha*

---

Kritickým okamžikem hemokultivačního vyšetření indikovaného při podezření na infekci krevního řečiště, se stává samotný odběr krve. Jeho nesprávné provedení zvyšuje riziko kontaminace materiálu, navíc při nedostatečných objemech odebrané krve se snižuje šance na záchyt skutečného patogena.

Ukazatelem správného odběru hemokultur (HK) je objem krve, který by podle mezinárodních doporučení neměl u dospělého pacienta klesnout pod 40 ml. Na druhou stranu procento kontaminovaných hemokultur představuje významný indikátor kvality vyšetření a podle mezinárodních standardů by nemělo překročit hranici 3 %. Tento indikátor nebyl ve FN Motol dosud sledován, proto jsme se ve své studii zaměřili na vypracování metodiky pro stanovení tohoto parametru.

Cílem studie je analýza dopadu nového metodického pokynu, platného ve FN Motol od října 2017, který doporučuje jednorázový odběr 4 až 6 hemokultivačních lahvíček (40-60 ml krve). Lze očekávat, že změna v metodice odběru povede k vyšší frekvenci záchytu patogena a ke snížení počtu kontaminovaných hemokultur.



# MOŽNOSTI A INTERPRETACE GENETICKÉ DIAGNOSTIKY

**Hubáček Petr**

*Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN Motol Praha*

---

Během posledních 20 let došlo k výraznému rozšíření metod molekulární biologie a genetiky do mikrobiologické diagnostiky. Zatímco se tato přímá detekce například v klinické virologii stala základní diagnostickou technikou, do dalších částí mikrobiologie proniká tato detekce výrazně pomaleji a to přes nesporné výhody spojené s rychlostí a možnostmi cílené diagnostiky většiny myslitelných patogenů.

Důvody opatrného šíření zbylých částí mikrobiologie je spojen nejen s tradičním přístupem k přímé diagnostice, ale často také s limity diagnostiky genetických metod. Mezi ně patří například vysoká senzitivita vlastní PCR detekce, kterou ale limituje například vstupní objem materiálu, který je použitý pro získání nukleové kyseliny, nebo obtíže při izolaci nukleových kyselin například u mykotických infekcí. Na druhou stranu možnost kvantifikace lákavě zvyšuje možnosti posouzení dopadu jednotlivých agens na klinický stav pacienta a možnosti detailní detekce jednotlivých kmenů patogenů pak umožňuje detailní epidemiologickou analýzu některých klinických situací.

Pro správnou interpretaci je ale nutné si uvědomit také specifitu provedené detekce a především biologii a patofyziologii nalezené infekce, která je základní pro správné odebrání biologického vzorku a pozitivní detekci, je v určitých situacích nutné interpretovat velmi obezřetně, zejména v souvislosti s klinickým stavem pacienta a jeho vývojem.

Moderní metody molekulární genetiky jsou rozhodně účinným nástrojem diagnostiky a epidemiologie, přesto je třeba na takto generované výsledky interpretovat, stejně jako u jiných technik, vždy z pohledu pacienta a výhod i úskalí, která mu tento způsob detekce může přinést.

*Podpořeno projektem Institucionální podpory rozvoje výzkumné organizace 00064203 MZ ČR.*

# AZTREONAM – INDIKACE A LIMITACE

**Chmelařová Eva**

*Laboratoř klinické mikrobiologie, AGEL a.s., Ostrava – Vítkovice*

---

**Aztreonam** je monocyklické, betalaktamové antibiotikum s účinností hlavně na gram negativní bakterie včetně pseudomonád. Do klinické praxe byl uveden v roce 1998 v USA firmou Bristol-Myers Squibb pod obchodním názvem AZACTAM.

Je to preparát pro i.m. i i.v.podání, má velmi dobrý průnik do tkání, žluči, bronchiálního sekretu, synoviální tekutiny, do peritonea i perikardu. Vylučování je až v 70% v nezměněné podobě močí, biologický poločas až 100min.(pacienti s normálními renálními funkcemi ), minimální množství proniká do mateřského mléka. Preparát je velmi dobře snášen. Mechanismus účinku je inhibice syntézy buněčné stěny, vazba na PBP.

**Indikace** jsou široké: infekce močových cest včetně pyelonefritidy, infekce dolních cest dýchacích včetně pneumonie, infekce kostí, kloubů a měkkých tkání, výhodné je podání u pacientů s cystickou fibrózou. U smíšených infekcí jsou nutné kombinace s dalšími antibiotiky. U pacientů s těžkými pseudomonádovými infekcemi je velmi výhodná kombinace s aminoglykosidy, často se dosahuje synergického efektu.

**Dávkování:** dospělí 1- 8 g co 6 – 8 -12 hodin, děti 30 – 50 mg/kg co 6 až 8 hodin dle závažnosti i infekce. V České republice byl aztreonam s výhodou užíván k léčbě infekcí i u dětí v 90. letech, ale jeho registrace byla po roce 2012 zrušena. V zemích Evropské unie je obchodován dodnes včetně Slovenska. V roce 2010 po schválení FDA byl v USA povolen pro inhalační léčbu u pacientů s cystickou fibrózou s infekcí *P.aeruginosa*. Pod názvem Clayston se užívá u těchto pacientů nejen v USA.

Nová perspektiva a využití aztreonamu se rýsuje v kombinaci s avibactamem, prvním nebetalaktamovým inhibitorem betalaktamáz tříd A, C, a D. Tato kombinace ve studiích vykazuje efekt i na metallobetalaktamázy. Budoucnost ukáže zda kombinace aztreonamu s avibactamem bude prospěšná pro pacienty s těžkými pseudomonádovými infekcemi a zda se jí dočkáme i v České republice.

## Literatura

- 1) In Vitro Activity of Aztreonam-Avibactam against Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa Isolated by Clinical Laboratories in 40 Countries from 2012 to 2015
- 2) James A. Karlowsky, Krystyna M. Kazmierczak, Boudewijn L. M. de Jonge, Meredith A. Hackel, Daniel F. Sahm, Patricia A. Bradford
- 3) Bassetti, M., E. Righi, and C. Viscoli. 2008. Novel  $\beta$ -lactam antibiotics and inhibitor combinations. Expert Opin. Invest. Drugs 17:285-296.
- 4) Evidence for the efficacy of aztreonam for inhalation solution in the management of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. Ther Adv Respir Dis. 2015 Feb;9(1):16-21.

# ANTIBIOTIKA VE VETERINÁRNÍM LÉKAŘSTVÍ

**Bardoň Jan**

1) Státní veterinární ústav Olomouc

2) Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty UP v Olomouci

---

Aplikace antibiotik (ATB) je nedílnou součástí terapie bakteriálních infekcí lidí i zvířat. Ve veterinární medicíně existují tři základní okruhy indikací pro aplikaci ATB:

1. terapeutická indikace – praktičtí veterinární lékaři aplikují terapeutické dávky ATB jednotlivým nebo skupině nemocných zvířat s cílem potlačit současně probíhající bakteriální infekci, aplikace je parenterální nebo perorální.
2. profylaktická indikace – pod vedením veterinárního lékaře je zvířatům (většinou skupině zvířat) aplikováno ATB (obvykle perorálně) s cílem překlenout určité „období stresu“ (např. přesun) a zabránit tak vzniku případné bakteriální infekce, preventivně lze podávat ATB maximálně po dobu 28 dnů.
3. stimulace růstu – ATB jsou podávána jako přípravek, který pozitivně ovlivňuje užtkové vlastnosti zvířat (např. konverzi živin – růst). Lze používat pouze ATB, která nejsou registrovaná pro terapeutické indikace ani v humánní, ani ve veterinární medicíně. **V Evropě (včetně ČR) je použití ATB jako stimulatorů růstu již řadu let zakázáno!**

Je tedy zřejmé, že mezi aplikací ATB v humánní a veterinární medicíně existuje několik významných rozdílů, zejména v případě aplikace tzv. potravinovým zvířatům. V humánní medicíně a obdobně v medicíně veterinární zabývající se zejména terapií malých zvířat (pets) a koní jsou ATB podávána pacientům individuálně po objevení se infekce (terapie) nebo ve zřídka případech jako prevence proti infekci (profylaxe). V produkčních chovech zvířat jsou antimikrobiální látky podávány většinou skupině zvířat (hejnu, stádu) jako profylaxe nebo jako terapie nemocných zvířat spojená se současnou profylaxí doposud zdravých jedinců (metafylaxe) a v některých zemích mimo Evropu případně i pro zvýšení přírůstků (stimulátory růstu). V posledním případě jsou antimikrobiální látky používány jako krmný doplněk a jsou podávány v subterapeutické koncentraci po dlouhou dobu (Guardabassi a Courvalin, 2006).

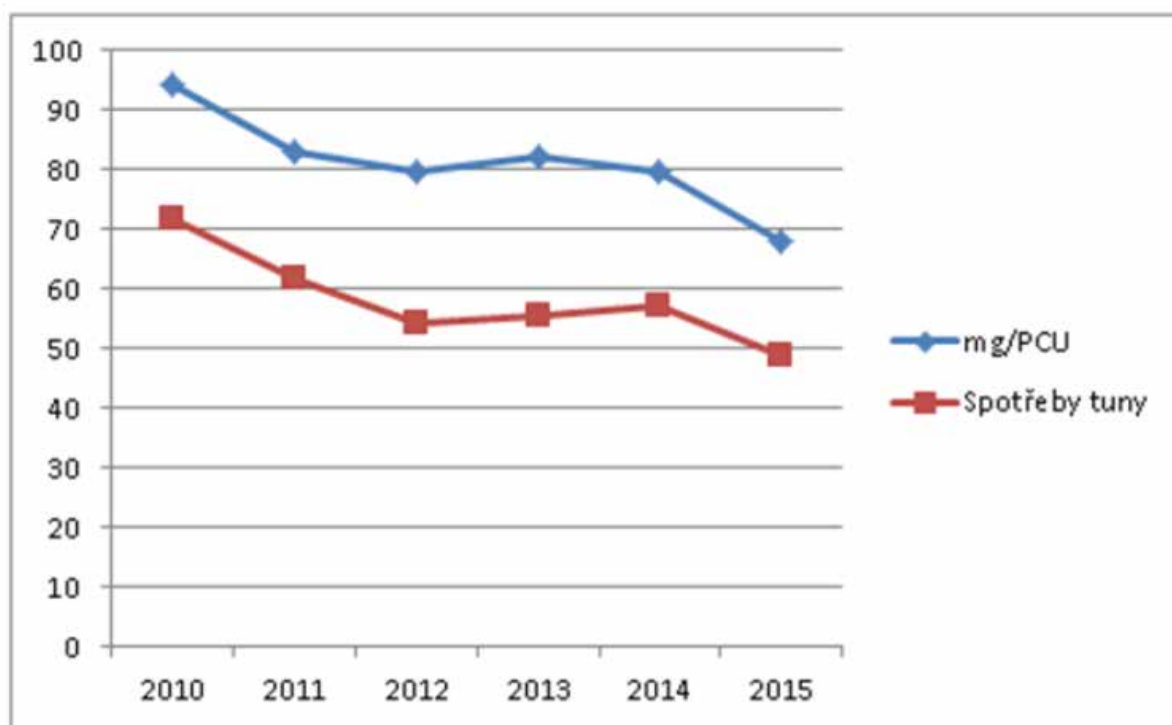
Antimikrobiální látky používané v oblasti zdraví zvířat (terapie, profylaxe i metafylaxe) patří většinou do stejných skupin ATB, které se aplikují v medicíně humánní. Nejčastěji podávanou skupinu antibiotik u zvířat (v Evropě) představují tetracykliny, následované makrolidy, linkosamidy, peniciliny, sulfonamidy, aminoglykosidy, fluorochinolony, cefalosporiny a amfenikoly. Ostatní ATB používaná v oblasti zdraví zvířat na západní polokouli jsou novobiocin, bacitracin, polymyxin, rifampicin. Tiamulin a valnemulin je vyhrazen pro potravinová zvířata, především k terapii dyzentérie prasat a respiračních infekcí u prasat a drůbeže. Bacitracin je široce aplikován jako stimulator růstu u zvířat mimo Evropu, ale jeho používání je v humánní i veterinární terapii omezeno na lokální podání pro vysokou nefrotoxicitu. Chloramfenikol, nitrofurany a nitroimidazoly jsou v Evropské unii a USA zakázány pro potravinová zvířata vzhledem k riziku přítomnosti reziduí těchto látek v potravinách (Guardabassi a Courvalin, 2006).

ATB používaná dříve v Evropské unii jako stimulátory růstu zahrnovala především makrolidy (tylosin a spiramycin), polypeptidy (bacitracin), glykolipidy (bambermycin), streptograminy (virginiamycin) a glykopeptidy (avoparcin). Většina z nich (avoparcin, bacitracin, virginiamycin, spiramycin a tylosin) byla v Evropské unii zakázána už koncem roku 1990. **Od roku 2006 pak začal v EU platit totální zákaz používání antibiotik jako růstových stimulatorů.** Kromě avoparcinu jsou však stimulátory růstu, zakázané v EU, běžně používány v ostatních částech světa včetně USA a Austrálie. Celosvětově tak jsou velké rozdíly v regulaci a kontrole používání antibiotik pro terapii zvířat a stimulaci růstu. Například furazolidon a chloramfenikol jsou stále intenzivně využívány v jihovýchodní Asii při produkci ryb a krevet. V jiných zemích, jako např. USA, je stále používán penicilin a tetracyklin jako profylaktický

krmný doplněk a stimulátor růstu bez veterinárního receptu. Fosfomycin, který může být využit pro terapii urogenitálních infekcí nebo pro kombinovanou terapii systémových infekcí lidí, je schválen v Japonsku a dalších zemích východu (v Evropě ne) pro použití u zvířat (Guardabassi a Courvalin, 2006).

Spotřebu ATB ve veterinární medicíně v ČR sleduje a vyhodnocuje Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv v Brně (ÚSKVBL), který je svou podstatou a rozsahem činnosti veterinární obdobou Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). V rámci antibiotické politiky spolu obě organizace spolupracují. Vývoj spotřeby antimikrobik v České republice v letech 2010 - 2015 ukazuje graf č. 1 (Pokludová a kol., 2018).

Graf 1: Trendy v celkové spotřebě veterinárních antimikrobik ČR, 2010 - 2015: korekce na populace hospodářských zvířat (mg/PCU), hmotnostní objemy (tuny).



Srovnání období 2010 (71,64 tun antimikrobik) a 2015 (48,99 tun antimikrobik) vykazuje pokles spotřeby v absolutním objemu o 31,6 %, při korekci na populace zvířat (mg/PCU) se jedná o pokles o 27,8 % (Pokludová a kol., 2018).

Problematice prevence rizik vzniku rezistence se věnuje např. Vyhláška MZe č. 344/2008 Sb. v platném znění, která mimo jiné např. uvádí:

- § 2 (1) Ošetřující veterinární lékař se před použitím, předepsáním nebo výdejem léčivého přípravku přesvědčí, že jsou splněny podmínky pro bezpečné a účinné použití léčivého přípravku, se zvláštním ohledem na nebezpečí plynoucí z použití léčivého přípravku pro ošetřované zvíře či zvířata, člověka a životní prostředí, nebezpečí plynoucí z přenosu reziduí léčiv do potravin a nebezpečí vzniku a rozvoje rezistence k účinné látce či látkám obsaženým v léčivém přípravku.
- § 2 (3) Léčivý přípravek, který obsahuje antibiotika nebo chemoterapeutika, v jehož rozhodnutí o registraci bylo pro jeho použití stanoveno indikační omezení, lze použít pouze v případě, že pro daný účel použití není dostupný jiný vhodný léčivý přípravek, pro který takové omezení není stanoveno, a kdy citlivost k léčivé látce obsažené v léčivém přípravku byla stanovena.

Tabulka č. 1 Účinné látky, které jsou zahrnuty do kategorie ATB s indikačním omezením

Cefalosporiny III. generace	ceftiofur cefoperazon cefovecin
Cefalosporiny IV. generace	cefchinom
Ansamyciny	rifaximin
Aminoglykosidy	gentamicin kanamycin
(Fluoro) chinolony	difloxacin enrofloxacin flumequin ibafloxacin marbofloxacin orbifloxacin pradofloxacin

**Práce byla podpořena projektem AZV MZČR č. NV18-05-00340.**

#### Literatura

1. GUARDABASSI L., COURVALIN P. (2006): Modes of antimicrobial action and mechanism of bacterial resistance. In: Aarestrup a kol.: Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press. Washington DC. 1- 18.
2. POKLUDO VÁ L., KOUTECKÁ L., DORN D., WOJTYLOVÁ J., HERA A., BUREŠ J. (2018): Spotřeba antimikrobik ve veterinární medicíně v ČR: detailní srovnání spotřeb antimikrobik 2010 – 2015. Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv. Brno.
3. Vyhláška Ministerstva zemědělství č. 344/2008 Sb. o používání, předepisování a výdeji léčivých přípravků při poskytování veterinární péče (v platném znění).

#### Kontaktní adresa

doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA  
Státní veterinární ústav Olomouc, Jakoubka ze Stříbra č. 1, 779 00 Olomouc  
E-mail: jbardon@svuol.cz

# VYŠETŘENÍ CITLIVOSTI K ANTIBIOTIKŮM A JEHO KLINICKÁ INTERPRETACE, EUCAST

**Žemličková Helena**

*vedoucí Národní referenční laboratoře pro antibiotika, Státní zdravotní ústav, Praha  
přednostka Ústavu klinické mikrobiologie, LF UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice, Hradec Králové*

---

Hlavním cílem stanovení citlivosti na antibiotika je určení pravděpodobnosti klinického efektu antibiotické terapie při použití testovaných antibiotik. Vyšetření antimikrobiální citlivosti se provádí fenotypovými nebo genotypovými metodami. Základními standardizovanými fenotypovými metodami jsou bujónová mikrodiluční metoda a disková difúzní metoda. K dalším metodám vyšetření citlivosti k antibiotikům patří gradientový test nebo komerční automatizované metody.

Hraniční koncentrace pro kategorizaci citlivosti bakterií se označuje jako breakpoint. Výsledek testování citlivosti umožňuje kategorizaci mikroba ve vztahu k danému antibiotiku pro klinické účely jako citlivý, intermediární, rezistentní. Interpretace vyjadřuje pravděpodobnost úspěchu či selhání antibiotické terapie při použití standardního dávkovacího režimu. Intermediární kategorie je European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) nově označena jako Citlivý, zvýšená expozice. Tento název vyjadřuje skutečnost, že při vyšší expozici antibiotiku (vyšší dávky, prodloužená infúze, zkrácení dávkovacího intervalu, koncentraci antibiotika v místě infekce, apod.) je vysoká pravděpodobnost terapeutického efektu antibiotika.

Hraniční hodnoty pro testování citlivosti k antibiotikům pomocí fenotypových metod byly od 70. let stanoveny komisemi pro breakpointy v rámci procesu registrace při schvalování nových léků. Při stanovení breakpointu se bere v úvahu řada parametrů: dávka, farmakokinetika, mechanismy rezistence, distribuce MIC (event. distribuce průměrů inhibičních zón) a poslední dobou i farmakodynamika (koncentrace v séru a tělních tekutinách, biologická dostupnost, C<sub>max</sub>, distribuční objem, PK/PD parametry, atd.) a tzv. epidemiologické předěly (ECOFF). ECOFF oddělují divoký typ populace (původní fenotyp neobsahující získané geny rezistence) od kmenů s vyšší minimální inhibiční koncentrací způsobenou získáním rezistence. Správné nastavení klinických breakpointů je významnou podmínkou úspěchu léčby infekce. Definice klinických breakpointů, které stanovil EUCAST, byly rozhodnutím Evropské komise zařazeny jako Obecné definice případů antimikrobiální rezistence v legislativě obsahující definice případů pro hlášení přenosných onemocnění.

# KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE NEJEN V INTENZIVNÍ PÉČI

**Adámková Václava**

*Klinická mikrobiologie a ATB centrum Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha*

---

Infekční onemocnění tvoří více než třetinu příjmů ve většině zdravotnických zařízení, septický šok je komplikací až u 10 % pacientů v intenzivní péči. Včasná a adekvátní antibiotická léčba je jednoznačně spojena s vyšší šancí na přežití, a proto je v rámci iniciální léčby indikováno podání antibiotika se širokým spektrem účinku, popřípadě jejich kombinace.

Opoždění adekvátní antibiotické terapie je přitom u kriticky nemocných spojeno s vyšší mortalitou, riziko nepříznivého klinického vývoje a úmrtí stoupá de facto úměrně s každou hodinou opoždění. Adekvátní a racionální antibiotická terapie proto vyžaduje senzitivní a specifickou laboratorní diagnostiku k potvrzení infekční etiologie stavu (biomarkery infekce); včasné a správně provedené mikrobiologické vyšetření k časně identifikaci vyvolávajícího agens (případně molekulární diagnostika patogenu); adekvátní empirickou antibiotickou léčbu (širokospektré antibiotikum a/nebo jejich kombinace, časná aplikace, adekvátní dávkování, adekvátní doba podávání); a v neposlední řadě identifikaci patientských rizikových faktorů spojených s vyšším výskytem infekcí vyvolaných multirezistentními kmeny

Včasná aplikace širokospektré antibiotické terapie je tak základním předpokladem zvládnutí infekce, avšak na základě klinického vývoje a mikrobiologických nálezů by měla být co nejdříve provedena cílená úprava. Deeskalace je doporučována v managementu antiinfekční terapie především u pacientů na jednotkách intenzivní péče a dle aktuálních doporučení Surviving Sepsis Campaign by měla být antibiotická léčba přehodnocována denně.

V klinické praxi je proto nezbytné klást důraz na naplnění všech následujících faktorů:

- včasné podání empirické antibiotické terapie účinné na předpokládané patogeny
- znalost lokálního mikrobiologického profilu oddělení,
- časná a správná provedení mikrobiologických odběrů a jejich následnou správnou interpretaci (odlišení kolonizace od infekce),
- adekvátní dávkování antibiotik u kriticky nemocných pacientů – tedy pacientů se změněnou farmakokinetikou a biologickou dostupností léčiva v místě požadovaného účinku,
- denně prováděné hodnocení průběhu onemocnění (klinický stav; dynamika SOFA skóre apod.) a frekventní hodnocení laboratorních parametrů korelujících s bakteriální infekcí (prokalcitonin).

Jak reálné je naplnění výše uvedených principů ukázaly výsledky dotazníkového šetření na jednotkách intenzivní péče v různých zdravotnických zařízeních. Ve většině sledovaných parametrů na tom byly nejlépe fakultní nemocnice a nejhůře okresní nemocnice. Šetření se týkalo jak dostupnosti výsledků vyšetření, tak možností konzultace antibiotické léčby včetně dostupnosti informací o aktuální epidemiologické situaci, kdy 58 % pracovišť okresního typu nemá vůbec přístup k informacím o epidemiologické situaci. Na základě zjištěných skutečností je zde velký prostor pro zlepšení komunikace mikrobiologických laboratoří s klinickými pracovišti na všech úrovních zdravotnických zařízení, abychom společnými silami naplnily cíle tzv. antibiotického stewardshipu.

# SOUČASNÁ SITUACE V BAKTERIÁLNÍ REZISTENCI KE KARBAPENEMŮM A KOLISTINU

**Hrabák Jaroslav**

*Biomedicínské centrum, Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova*

---

Karbapenemy představují antibiotika volby při léčbě infekcí způsobených multirezistentními gramnegativními tyčkami, především z čeledi Enterobacterales, rodů *Pseudomonas* a *Acinetobacter*. Získané karbapenemázy se u těchto skupin bakterií začaly šířit na přelomu milénia. V současné době je v některých státech výskyt producentů karbapenemáz endemický – v Evropě na příklad Itálie, Řecko, Izrael. V České republice byla první získaná karbapenemáza (KPC-2) u kmene *Klebsiella pneumoniae* v roce 2009. Do roku 2016 se počet zachycených případů ročně pohyboval mezi 20 – 40. Od roku 2017 dochází k významnému nárůstu výskytu producentů karbapenemáz v našich nemocnicích, kdy počet potvrzených případů přesahuje každoročně 120. Jedná se především o producenty NDM, typu OXA-48 a také KPC. Rovněž bylo zaznamenáno několik epidemických epizod při selhání izolačních opatření.

V souvislosti s rezistencí ke karbapenemům celosvětově narůstá i rezistence ke kolistinu. Kolistin je obvykle nasazován při léčbě infekcí způsobených kmeny produkujícími karbapenemázy. Mechanismus rezistence spočívá ve změně náboje lipidu A lipopolysacharidu, kdy na fosfátovou skupinu je navázán řetězec končící aminoskupinou. Tím dochází ke změně polarity vnější membrány buněčné stěny a následné snížení afinitě kolistinu. Mezi významné mechanismy rezistence patří mutace v enzimech kaskády syntézy lipidu A, dále pak modifikace pomocí enzymu MCR. První zmíněná varianta je důležitá z klinického hlediska, neboť se rezistence může vyvinout během několika dní léčby kolistinem. Druhý případ naopak představuje riziko epidemiologické, kdy geny *mcr* jsou šířeny na konjugativních plazmidech. V České republice je výskyt obou případů rezistence sporadický.

V přednášce budou zmíněny epidemiologické charakteristiky zmíněných typů rezistence. Dále bude zdůrazněna nutnost včasné mikrobiologické diagnostiky tak, aby mohla být zahájena preventivní izolační opatření. Příklady z některých států s endemickým výskytem karbapenemázu produkujících enterobakterií ukazují, že je možné dosáhnout snížení výskytu tohoto nebezpečného fenoménu.



# KOLISTIN: ANTIBIOTIKUM POSLEDNÍ ZÁCHRANY?

Štefan Marek

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN Praha

---

Kolistin patří mezi zástupce polymyxinových antibiotik. Vzhledem ke svému velmi širokému spektru účinku na gramnegativní tyčinky patří mezi rezervní antibiotika používaná k léčbě infekcí způsobených multirezistentními (MDR) kmeny těchto bakterií.

Polymyxiny byly objeveny ve 40. letech minulého století jako látky produkované bakterií *Bacillus polymyxa*. Do klinického použití se dostaly dva polymyxiny: polymyxin B (dostupný např. v USA) a polymyxin E (kolistin). Polymyxinová antibiotika našla uplatnění v 50. letech v léčbě pseudomonádo-vých infekcí, ale záhy došlo k nahrazení polymyxinů bezpečnějšími antibiotiky (u polymyxinů byly totiž pozorovány závažné nežádoucí účinky, zejména nefrotoxicita a neurotoxicita). V posledních několika letech došlo k renesanci polymyxinů, a to právě v důsledku narůstajícího výskytu MDR kmenů, které způsobují zejména infekce spojené se zdravotní péčí. V prezentaci bude pojednáno pouze o kolistinu, jelikož polymyxin B není v ČR k dispozici.

Mechanismus účinku kolistinu spočívá ve vazbě na zevní membránu gramnegativních bakterií, což má za následek detergentní účinek, zvýšenou permeabilitu membrány a inhibici endotoxinové aktivity. Dále se uvažuje o možné inhibici bakteriální respirace a dalších mechanismech. Výsledný účinek kolistinu je baktericidní. Spektrum kolistinu zahrnuje většinu gramnegativních bakterií, včetně multirezistentních kmenů *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* a *E. coli*. Přirozeně rezistentní jsou grampozitivní bakterie, anaeroby (grampozitivní i gramnegativní), gramnegativní koky a některé gramnegativní tyčinky (např. *Burkholderia spp.*, *S. marcescens*, *M. morgani*, *Providencia spp.* a *Proteus spp.*).

Kolistin se nevstřebává z GIT traktu. Kolistin proniká adekvátně do většiny tkání, kromě mozkomíšního moku, žluči a synoviální, perikardiální a pleurální tekutiny. Kolistin je k dispozici pouze k intravenóznímu podání ve formě *prodrug* kolistimethátu. V organismu dochází k rozštěpení kolistimethátu na aktivní kolistin. Eliminace kolistinu není podrobněji objasněna, jisté však je, že renální eliminace nehraje větší roli. Do moči však proniká kolistimethát, který je v ní následně přeměněn na aktivní kolistin, což umožňuje léčbu infekcí močových cest.

Mezi nežádoucí účinky kolistinu patří nefrotoxicita a neurotoxicita. Nefrotoxicita je způsobena tubulární nekrózou a bývá reverzibilní. Vyskytuje se přibližně u 30 % léčených. Neurotoxicita má pestré projevy (parestezie, vertigo, rozmazané vidění, ataxie, dysartrie a neuromuskulární blokáda). Při inhalačním podání kolistinu je riziko bronchospazmu.

Optimální dávkování kolistinu není definitivně jasné a v různých zdrojích se značně liší. Cílem je účinný antibakteriální účinek kolistinu a zároveň minimální toxicita. Na úvod terapie kolistinem je nutné podat nasycovací dávku (9-12 MIU), udržovací dávka je 9 MIU. Při renální insuficienci je nutná redukce dávky. V případě intratekálního podání se podává 125 000 IU denně. Inhalační dávka je 2 MIU 3x denně.

Při léčbě kolistinem je pozorováno riziko vzniku rezistence (a to ještě během terapie). Z toho důvodu se někdy používá kombinace kolistinu s dalším antibiotikem (příčemž na toto druhé antibiotikum bývá daná bakterie rezistentní). Principem kombinační terapie je: synergie, oddálení vzniku rezistence na kolistin, a dokonce obnovení citlivosti na adjuvantní antibiotikum. Data o možné účinnosti těchto kombinací pocházejí převážně z *in vitro* studií a význam tohoto jevu je kontroverzní.

V posledních několika letech se na trh dostala řada nových antibiotik, která zřejmě v některých případech nahradí kolistin. Mezi tato antibiotika patří např. ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, meropenem avibaktam, plazomicin, eravacyklin a omadacyklin.

## Literatura

Karaiskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a lifesaver for the 21st century? Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017; 13: 59-71.

Paul M, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2018; 18: 391-400.

Lenhard JR, et al. Shifting gears: the future of polymyxins antibiotics. Antibiotics 2019; 8:42.

# NOVÁ ANTIBIOTIKA V TERAPII INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ PACIENTŮ S TERMICKÝM TRAUMATEM

Lipový Břetislav<sup>1,2)</sup>

Hanslianová M.<sup>3)</sup>

1) *Klinika popálenin a plastické chirurgie FN Brno*

2) *Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno*

3) *Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno*

---

Infekční komplikací představují dominantní podíl na letalitě pacientů s termickým traumatem. Zejména pacienti s kritickým rozsahem popálené plochy jsou každodenně konfrontováni s celou řadou potenciálně patogenních mikroorganismů. Mezi nejčastější infekční komplikace u pacientů s termickým traumatem patří infekce v oblasti popálených ploch a dále také infekce v oblasti dolních dýchacích cest (zejména u pacientů s komplikující diagnózou inhalačního traumatu). V příspěvku bude diskutována efektivita nových a zavedených antibiotik ve světle nárůstu prevalence multirezistentních patogenů izolovaných u popálených pacientů s akcentací na výše zmíněné dva kompartmenty.

**Klíčová slova:** popáleniny, inhalační trauma, infekční komplikace

# AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA – PŘEHLED A KLINICKÉ VYUŽITÍ DNES

**Mallátová Naděa**

*Pracoviště parazitologie a mykologie, CL, Nemocnice Č. Budějovice, a.s.*

---

Azoly jsou syntetická fungistatická antimykotika (ATM), která jsou na trhu již od 70. let 20. století. Jako první se objevil ekonazol, který je využíván k lokální aplikaci dodnes. Prvním systémovým antimykotikem byl ketokonazol, uvedený na trh v roce 1974. Poslední isavukonazol je schválen pro systémové použití v léčbě invazivních fugálních onemocnění (IFI) od roku 2015.

## **Rozdělení azolových antimykotik**

Dle chemické struktury lze azoly rozdělit na imidazoly, kam patří většina lokálně používaných preparátů (ekonazol, klotrimazol, oxikonazol, flutrimazol, fentikonazol a další) a ze systémových mikonazol a ketokonazol. Je třeba zdůraznit, že imidazoly byly vzhledem ke svým vedlejším účinkům již vyřazeny ze systémového použití. Další skupinu tvoří triazolová antimykotika, mezi která řadíme preparáty pro systémové použití: itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol a isavukonazol.

## **Mechanismus účinku a lékové interakce**

Mechanismus účinku azolových ATM spočívá v blokádě přeměny lanosterolu na ergosterol inhibicí enzymu 14 $\alpha$ -lanosterol demetyláza. Nefunkční sterol se hromadí v buněčné stěně a vede k její degradaci. Triazolové sloučeniny se vyznačují specifičtější účinkem na syntézu sterolů houbové stěny a méně zasahují do metabolismu sterolů v lidském organismu než imidazoly (selektivita k houbovému cytochromu stoupá s jejich rozpustností ve vodě). Aktivita enzymu 14 $\alpha$ -lanosterol demetyláza je závislá na fungálním cytochromu P450 a bohužel ovlivňuje i biotransformační pochody enzymů CYP450 hostitele. Enzymatické systémy tohoto cytochromu jsou zodpovědné za biotransformaci 60 % léčiv (z toho 30 % CYP3A4). Azolová ATM jsou silnými inhibitory CYP3A4 (itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, isavukonazol), CYP2C19 (flukonazol, vorikonazol), CYP2C (flukonazol, vorikonazol). To je důvod značných a významných interakcí azolových antimykotik s ostatními léčivy i jejich častých vedlejších účinků. Dalším mechanismem lékových interakcí je inhibice lékových transportérů (P-gp glykoprotein) (nemá fluko a vori) a pravděpodobně dokážou azolová ATM ovlivnit i expresi genů významných pro enzymatické systémy CYP450. Z těchto důvodů je jejich podání u některých léků kontraindikováno (např. terfenadin, astemizol, halofantrin, chinidin – prodloužení QTc, námelové alkaloidy – zvýšení koncentrace...), u dalších pak může dojít k ovlivnění plasmatické koncentrace azolů v závislosti na tom, zda spolu podávané léčivo je inhibítorem či induktorem zmiňovaných enzymů. Jako inhibitory enzymů ze skupiny CYP450 mohou ATM ovlivnit hladiny a počas některých běžně podávaných léků (antihypertenziva, benzodiazepiny, warfarin...). Bližší informace viz SPC.

S podáváním azolových ATM je spojené poměrně vysoké procento nežádoucích účinků. Obecně jsou u všech azolů jako časté uváděny změny jaterních testů, změny v krevním obraze, poruchy v metabolismu minerálů, hypertenze, nevolnost, nechutenství, vyrážky, bolest hlavy, parestézie, svědění, ostatní viz jednotlivá SPC.

## **Farmakokinetika**

Farmakokinetika je charakteristická pro jednotlivé azoly v závislosti na jejich molekulární váze, rozpustnosti, vazby na proteiny a dalších chemicko-fyzikálních vlastnostech.

Itrakonazol je lipofilní, ve vodě téměř nerozpustný preparát, s vysokou vazbou na bílkoviny, zvláště albumin. Poměrně dobře se vstřebává ze zažívacího traktu, jeho biologická dostupnost je značně ovlivněna potravou (optimální pH v žaludku 1–4).

V roztoku k perorálnímu použití je itrakonazol inkorporován do lipofilní molekuly 40% hydroxypropyl-beta-cyklohextrinu, což zvyšuje jeho biologickou dostupnost. Vrcholových plasmatických koncentrací je dosaženo za 4–6 hodin, rovnovážný stav za 7–14 dní. Itrakonazol dobře proniká do tkání, špatně

do tělesných tekutin. Je biotransformován játry, v moči jsou pouze neaktivní metabolity, 3-18 % je vyloučeno stolicí v nezměněné formě. Hlavní metabolit hydroxy-itakonazol má in vitro podobnou antifungální aktivitu jako itakonazol.

Flukonazol se liší od ostatních azolů svojí nízkou molekulární hmotností a dobrou rozpustností ve vodě, s tím je spojená nízká vazba na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem prakticky odpovídá tělesné tekutině, a proto se flukonazol dostává dobře do všech tkání v těle. Terapeutických hladin dosahuje ve všech tělesných tekutinách (mozkomíšni mok, sklivce, sliny, bronchiální sekret, žluč, peritoneální tekutina, lumen střevní, kloubní synovie...). Proniká i placentou a do mateřského mléka. Vylučuje se z 80 % v nezměněné formě močí, hladiny v moči výrazně přesahují plasmatickou koncentraci. Flukonazol se dobře vstřebává i po perorálním podání, v podstatě bez ovlivnění potravou, biologická dostupnost přesahuje 90 %. Biologický poločas flukonazolu je 25–30 hodin a prodlužuje se s renálním poškozením (nutná úprava dávky). Stejně tak u novorozenců je zpomalené vylučování, proto je třeba prodloužit dávkovací interval. Dialýzou se flukonazol eliminuje z organismu, proto je doporučeno podávat denní dávku vždy po dialýze.

Vorikonazol se částečně váže na plazmatické bílkoviny (60 %), metabolity se vylučují žlučí a stolicí, močí < 1 %. Hladiny v moku a sklivci dosahují poloviny koncentrace v plasmě. Je proto vhodný pro léčbu infekcí CNS i oka a nevhodný pro léčbu infekcí močového systému. Vorikonazol se dobře vstřebává i při perorálním podání a závislost na potravě je minimální. Biologická dostupnost přesahuje 90 %. Má kratší biologický poločas (6 hodin), proto je vhodná nasycovací dávka a podávání 2krát denně. Dosažené sérové hladiny vorikonazolu se mohou lišit u jednotlivců v závislosti na typu metabolismu, čímž vzniká riziko toxicity nebo i selhání léčby. Proto je doporučeno měřit hladiny v séru a event. upravit dávkování. Vehiculum u i.v. formy se může akumulovat v ledvině, proto se nedoporučuje u pacientů v renální insuficienci. Hladiny je třeba upravit i u pacientů s jaterní insuficiencí.

Posakonazol se váže ve vysokém procentu (98 %) na plazmatické bílkoviny, metabolity se vylučují žlučí a stolicí. Špatně proniká do moku, sklivce i moče, proto není určen k léčbě infekcí CNS, oka, ani močového systému. Na druhou stranu není třeba upravovat dávky u pacientů s renální insuficiencí. K dispozici je ve formě p.o. suspenze, tablet a i.v. roztoku. Absorbce p.o. suspenze ze zažívacího traktu je výrazně ovlivněna žaludeční aciditou a potravou. Monitoring hladin posakonazolu (zvláště suspenze) je považován za výhodný vzhledem k udržení terapeutických hladin.

Isavukonazol vzniká z prekurzoru dosavukonazonium-sulfátu hydrolýzou v plasmě, 372 mg odpovídá dávce 200 mg isavukonazolu. Neaktivní produkt se vyloučí močí. Má vysokou vazbu na proteiny plasmy (99 %), zvláště albumin. Metabolizuje se stejně jako ostatní azoly přes cytochrom P450 (CYP3A4,5). Ve srovnání s vorikonazolem vykazuje v dosavadních klinických studiích menší procento vedlejších účinků a pacienty je lépe snášen. Dobře proniká do tkání včetně CNS, vysoké koncentrace dosahuje i v játrech, nízké hladiny byly nalezeny ve sklivci, moči i mozkomíšním moku. Isavukonazol je k dispozici ve formě tablet a i.v. roztoku. Dobře se vstřebává ze zažívacího traktu, bez závislosti na potravě i pH, biologická dostupnost i po perorálním podání je 98 %. Má dlouhý biologický poločas (>75 hodin), proto může být podáván jednou denně (s nasycovací dávkou). Dosavadní studie nepředpokládají potřebu monitoringu plazmatických hladin.

### **Spektrum účinku a klinické využití v současné praxi**

Spektrum účinku se liší u jednotlivých preparátů.

Flukonazol vykazuje aktivitu vůči nejčastěji se vyskytujícím druhům kvasinek rodu *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*), vyšší MIC má *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* a některé další méně často se vyskytující druhy. *C. krusei* je k flukonazolu primárně rezistentní. Dobře citlivý je i *Cryptococcus neoformans* a dimorfní patogeny (*B. dermatidís*, *C. immitis*, *H. capsulatum*). Z vláknitých hub je flukonazol možné použít pouze u léčby onemocnění vyvolaných dermatofyty.

Flukonazol je dnes lékem volby při terapii orofaryngeální, jícnové a urogenitální formy kandidózy, prvním lékem pro step-down terapii u invazivní kandidózy způsobené citlivými druhy kvasinek, vhodný je pro léčbu kryptokokózy a profylaktické podání v indikovaných případech.

Itrakonazol má dobrou aktivitu vůči většině druhů rodu *Candida* (vyšší MIC u *C. glabrata*, *C. krusei*), dimorfním houbám, některým druhům rodu *Aspergillus* a dermatofytům. Dnes je jeho pozice zásadní v léčbě dermatofytóz a infekcí vyvolaných dimorfními houbami. Dále je používán k primární i sekundární profylaxi invazivních fungálních infekcí v indikovaných případech, k alternativní léčbě slizničních forem kandidózy a salvage terapii u invazivní aspergilózy. Nejednoznačný je názor na indikaci itrakonazolu u chronických a alergických forem aspergilózy.

Vorikonazol vykazuje dobrý účinek na kvasinky rodu *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, dimorfní houby, *Aspergillus* spp. Do spektra účinku lze zahrnout i některé jiné rody kvasinek (např. *Trichosporon*) a vláknitých hub (např. *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp.). Zde však je třeba počítat s individuální variabilitou u jednotlivých agens. Vorikonazol má zásadní postavení v léčbě všech forem aspergilózy, fusariózy, scedosporiózy a infekcí vyvolaných *Trichosporon* spp. Jako alternativní preparát je možné ho použít i v léčbě invazivních i slizničních forem kandidózy a při step-down terapii u infekcí vyvolaných flukonazol rezistentními druhy kvasinek.

Posakonazol ve svém spektru zahrnuje rody *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, dimorfní houby. Citlivé mohou být i některé další hyalohyfumycety a na rozdíl od předešlých azolů i mukormycety. Zde však je opět citlivost individuální. Dobrou citlivost *in vitro* vykazují i dermatofyty, k jejich léčbě však běžně používán není. Jednoznačnou indikaci má posakonazol k primární a sekundární profylaxi IFI. Lze ho využít i v léčbě orofaryngeální kandidózy, event. i terapii dalších IFI, při salvage terapii nebo netoleranci léků první volby.

Isavukonazol je nejnovější azolové antimykotikum, proto klinické zkušenosti jsou minimální. Do jeho spektra patří rody *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, dimorfní houby, mukormycety a *Scedosporium* spp. Provedené klinické studie vymezily prozatím jednoznačně jeho postavení v léčbě invazivní aspergilózy a mukormykózy.

Hlavním mechanismem rezistence kandid, kryptokoků a aspergilů k azolům jsou mutace na genech kódujícím 14 $\alpha$ -lanosterol demetylázu, ty mohou vést ke vzniku rezistence k jednomu nebo i více azolům (panazolová rezistence). Primárně rezistentní k flukonazolu je *C. krusei*. Získaná rezistence k jednomu nebo i více azolovým antimykotikům je nejčastěji spojována s *C. glabrata*. Rezistentní izoláty *Aspergillus fumigatus* byly popsány v některých oblastech Evropy v souvislosti s hojným užitím azolů v zemědělství.

Standardní dávkování azolových antimykotik je uvedeno v tabulce č. 1.

Tab. č. 1: Standardní dávkování azolových antimykotik

flukonazol	úvodní dávka 800 mg/den, pak 400 mg/den nebo 12 mg/kg/den, pak min. 6 mg/kg/den dle typu infekce
	kožní a slizniční formy 100–200 mg/den dle typu infekce
	profylaxe 100–400 mg/den dle typu infekce
itrakonazol	100–400 mg/den dle typu infekce
posakonazol	suspenze: 400 mg 2x denně nebo 200 mg 4x denně profylaxe 200 mg 3x denně slizniční kandidóza 1. den 200 mg, pak 100 mg 1x denně tablety, infuzní roztok: úvodní dávka 300 mg 2x denně, pak 300 mg/den
vorikonazol	i.v. 1. den 6 mg/kg á 12 hod, pak 4 mg/kg á 12 hod p.o. 1. den 400 mg á 12 hod, pak 200 mg á 12 hod pac. pod 40 kg. 1. den 200 mg á 12 hod, pak 100 mg á 12 hod
isavukonazol	úvodní dávka 200 mg á 8 hod 2 dny, pak 200 mg/den

Mezi antimykotiky, která jsou ve vývoji, nejsou azoly příliš zastoupeny. Ve fázi II. klinických studií se nachází albaconazol určený zatím spíše pro léčbu kožních a slizničních forem mykotických infekcí.

# VÝVOJ ANTIMYKOTICKÉ LÉČBY U HEMATOONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ DLE DATABÁZE FIND (2000 - 2018)

Kocmanová Iva<sup>1)</sup>

Weinbergerová B.<sup>2)</sup>

1) Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

2) Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

---

Databáze FIND (Fungal Infection Database) pod hlavičkou České leukemické skupiny - pro život (CELL) shromažďuje data o invazivních houbových infekcích (IFI) u pacientů s hematologickou malignitou z České republiky, Slovenska a Chorvatska. Kromě údajů o klinickém stavu a diagnostice dokumentuje také léčbu a léčebnou odpověď u těchto závažných oportunních komplikací.

V průběhu sledovaného období se v souvislosti s vývojem nových antimykotik vyvíjela také obecná doporučení pro jejich indikaci.

V případě invazivní kandidózy (IC) stál v doporučeních z roku 2004 na prvním místě amfotericin B; v roce 2008 byl již pro neutropenické pacienty doporučen echinokandin (pro non-neutropenické flukonazol nebo echinokandin) a v posledních guidelines je echinokandin první volbou pro obě skupiny pacientů. Podobně nejstarší doporučení pro léčbu invazivní aspergilózy (IA) zmiňují amfotericin B, případně itrakonazol; nicméně od roku 2008 dominuje v této indikaci vorikonazol (případně lipidové formy amfotericinu). Skupina tzv. raritních hub zahrnuje širokou škálu houbových rodů (rody *Mucor*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Magnusiomyces* a mnohé další), proto i léčebné strategie se mohou různit. Většinou se ale uplatňují lipidové formy amfotericinu, vorikonazol, případně další azoly.

Databáze se skládá ze tří částí a za období 2000-2018 do ní bylo zařazeno celkem 1060 pacientů s hematologickou malignitou (234 do FIND *Candida*, 724 do FIND *Aspergillus* a 120 do FIND rare fungi). Pro hodnocení podané terapie byla data rozdělena do dvou časových úseků (2000-2010; 2011-2018).

Kandidémie tvoří 90% všech zařazených IC a léčba v první linii se v období 2000-2010 opírala zejména o flukonazol a amfotericin B (34% respektive 27%), zatímco v období 2011-2018 už významně převažují echinokandiny (56%). V souvislosti s IC zemřelo celkem 20% z diagnostikovaných pacientů.

Většina IA patřila mezi pravděpodobné (87%; dle kritérií EORTC), co se týče postiženého orgánu, z více než 90% šlo o plicní aspergilózy. V období 2000-2010 bylo vorikonazolem (případně v kombinaci amfotericinem B nebo echinokandinem) léčeno v první linii 67% nemocných, ve druhém období to bylo 72% nemocných. Celkově bylo cíleně léčeno 93% pacientů.

Mezi vzácnými houbami jednoznačně dominovaly mukormycetové infekce (66%), druhou největší skupinu (17%) tvořily infekce způsobené kvasinkám podobnými houbami (rody *Trichosporon*, *Magnusiomyces*, *Saccharomyces*). Cíleně bylo léčeno 83% nemocných, v první linii amfotericinem B v monoterapii, případně v kombinaci s jiným antimykotikem (67%) a azolem, samotným či v kombinaci (71%). V souvislosti s invazivní houbovou infekcí zemřelo 39% pacientů.

# TESTOVÁNÍ *IN VITRO* CITLIVOSTI K ANTIMYKOTIKŮM - MINULOST A SOUČASNÉ MOŽNOSTI

**Buchta Vladimír**

Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, vladimir.buchta@fnhk.cz

---

Testování citlivosti humánně patogenních hub k antifungálním látkám v podmínkách *in vitro* prodělalo v posledních 30 letech bouřlivý vývoj, aby se stalo nedílnou součástí terapeutického managementu pacientů v riziku invazivní mykotické infekce.

Do 70. let minulého století bylo testování citlivosti na antimykotika do značné míry provizorní, jak ve smyslu nenaplnění specifických nároků na kultivaci hub, tak mechanické aplikace testovacích formátů používaných u antibakteriálních antibiotik. Situace se začala měnit od 60. let tak, jak se postupně zvyšovala poptávka na testování antifungálních látek, která vycházela z rostoucího počtu oportunních, často život ohrožujících mykotických infekcí a postupného rozšiřování antimykotického armamentária o nové systémové preparáty (imidazoly mikonazol a ketokonazol). To vše bylo odrazem měnící se epidemiologické situace, charakterizované rostoucím počtem rizikových pacientů v důsledku širokého používání antibiotik, cytostatik a rozvoje transplantčních programů. Dynamiku těchto změn akcelerovala v 80. letech jednak pandemie AIDS, u kterého jsou dodnes houbové infekce (pneumocystová pneumonie, kryptokoková meningoencefalitida) hlavní příčinou úmrtí, jednak nástup nové generace triazolových antimykotik (flukonazol a itrakonazol) a lipidových forem amfotericinu B. Dalším významným impulsem byl prudký rozmach transplantace krvetvorných buněk. Postupně se dále rozšiřovala paleta antimykotik (triazoly druhé generace jako vorikonazol a posakonazol), zejména, co do mechanismu působení, o novou skupinu echinokandinů (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin).

Situace na poli klinické mykologie se výrazně změnila, což se projevilo silným tlakem na dostupnost specifických metod testování citlivosti na antimykotika, které by poskytovaly spolehlivé údaje využitelné k výběru vhodné a účinné antifungální terapie. Za těchto okolností bylo zřejmé, že opírat se o naroubované bakteriální testy při testování antimykotik je neudržitelné. První reálný podnět tuto situaci změnit přišel ze zámoří – v roce 1983 byla ustanovena skupina expertů, která pod hlavičkou NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), začala pracovat na standardizované metodice pro kvasinky. Výsledkem byl v roce 1992 návrh první referenční metody M27-P pro testování kvasinek k antifungálním látkám. Jednalo se makrodiluční (zkumavkový) bujónový test, který byl později již pod hlavičkou CSLI (Clinical and Laboratory Standards Institute), standardizován pro formát mikrotitrační destičky (M27-A3, CSLI 2008; M27-S4, CSLI 2012) a následně rozšířen na vláknité sporulující houby (M38-P, NCCLS 1998; M38-A2, CSLI 2008). Paradoxně, jako poslední byl standardizován diskový difúzní test (M44-P, CSLI 2003; M44-S3, CSLI 2009). Postupně byly tyto metodiky validovány i pro komerční testy jako Etest, Sensititre YeastOne, Neo-Sensitabs a Vitek 2, což umožnilo jejich široké uvedení do klinické praxe. Naopak relativní nevýhodou těchto metod byl nedostatek break-pointů (BP), jak pro jednotlivá antimykotika, tak pro houbová agens. Zatímco počáteční verze NCCLS/ CSLI metod byly určeny pro testování kvasinek, tj. *Candida* spp. a *Cryptococcus neoformans*, později byl tento přístup revidován a vyšší verze dokumentů již pracují s BP pro jednotlivé druhy kandid jako *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, jejichž spektrum je postupně rozšiřováno (M60, CSLI 2017).

Paralelně, se zpožděním, se vedle americké ustanovila i evropská subkomise pro testování citlivosti hub k antimykotikům při EUCAST (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing), která od roku 2002 vydává technické dokumenty k testování jednotlivých antimykotik u kandid (E.DEF 7.3.1, EUCAST 2017) a aspergilů (E.DEF 9.3.1, EUCAST 2017). Na rozdíl od CSLI, evropský EUCAST provozuje on-line přístupné databáze citlivostí patogenních hub k antimykotikům (<http://www.eucast.org/astoffungi/>), zatímco CSLI poskytuje všechny dokumenty za úhradu

(<https://clsi.org/standards/products/microbiology/>). Obě instituce se z počátku lišily v základní charakteristice podmínek testování (složení média, velikost inokula, délka inkubace) a částečně i vypracování BP, ale v posledních letech se stupeň harmonizace u obou přístupů významně sblížil, zejména pokud jde o používané médium (RPMI 1640) a odečet po 24 h inkubace. Z hlediska praktického použití komerčních souprav v mikrobiologické laboratoři je důležité, že v ČR často používaná kolorimetrická metoda stanovení MIC pomocí YeastOne (Sensititre) a difúzní agarové metody (diskový test, Neosensitabs) jsou odvozeny od CSLI standardů, mimo jiné i proto, že EUCAST nemá vypracované standardy pro diskový test.

Poslední revize CSLI dokumentů (CSLI M60, 2017; CSLI M61 2017) sloučila metodicky testování kvasinek a vláknitých hub a na základě zpřísněných kritérií snížila počet antifungálních látek s BP (o itraconazol a posakonazol) s tím, že u zbylé části antimykotik a/ nebo kandid a aspergilů zavádí místo BP epidemiologické cut-off hodnoty (ECV; CSLI M59, 2016). Jediným lékem, který si ponechal kategorii „SDD” – na dávce závislou citlivost – je flukonazol, to však neznamená, že u ostatních antimykotik v kategorii „I” – intermediární – zvýšené dávkování nemůže také přinést kýžený terapeutický efekt. Kryptokoky v současnosti nemají BP ani ECV, to samé platí v případě antimykotik o flucytosinu. Pokud jde o aspergily, k dispozici jsou BP pro *Aspergillus fumigatus* a několik málo dalších druhů. I můžeme konstatovat, že obě platformy mají vypracované postupy bujónové diluce (M61 CSLI; E.DEF 9.3.1, EUCAST ), ale jen CSLI diskový agarový difúzní test.

Pokud jde o testování jiných skupin potenciálně patogenních hub pro člověka, u většiny z nich lze využít stávající standardy podle CSLI nebo EUCAST, včetně komerčních variant, ale k výsledkům je třeba přistupovat s maximální obezřetností, zvláště pokud nejsou k dispozici nejenom BP, ale také ECV nebo alespoň data z velkých *in vitro* studií jako je např. SENTRY. Specifický přístup si zasluhují mukormycety pro rychlý růst, a tedy i silný dopad na dobu odečtu výsledků testování. Z opačného důvodu také dermatofyty, které nejenom že pomalu rostou, ale u řady kmenů je obtížné indukovat sporulaci a připravit adekvátní homogenní suspenzi. Stranou od hlavního metodologického proudu testování citlivosti k antimykotikům jsou metody založené na jiném principu než je bujónová diluce nebo agarová difúze. Rozvíjeny jsou zejména ty, založené na principu průtokové cytometrie, izotermální mikrokolorimetrie, hmotnostní spektrometrie MALDI TOF či X-plate. Většina z nich je náročná na provedení, často finančně nákladná, obvykle s malým potenciálem k rutinnímu použití v mikrobiologické laboratoři, ale mohou pomoci řešit některé problémy spojené s klasickými metodami, doplňovat je, případně v budoucnu je i nahradit (např. při snížení nákladové dostupnosti).

Shrnuto, v současnosti není k dispozici žádná univerzální metoda pro testování antifungální citlivosti pro všechna antimykotika a všechny patogenní houby, naopak spolehlivé BP jsou k dispozici jen pro několik antimykotik a několik druhů kandid a aspergilů. To však neznamená, že testování citlivosti k antimykotikům nemá ve většině případů opodstatnění nebo má jen omezenou působnost. Vzhledem k závažnosti průběhu a vysoké mortalitě invazivních mykóz je vhodné v oprávněných případech testovat jakékoliv houbové agens, protože poskytuje alespoň nějakou, byť jen teoretickou, informaci, která může napomoci k adekvátnímu výběru antifungální terapie.

## Literatura

Buchta V. Současné možnosti testování citlivosti hub k antifungálním látkám v podmínkách *in vitro*. *Klin Mikrobiol Inf Léč*. 2002; 8:110-20.

Espinel-Ingroff A: Comparison of three commercial assays and a modified disk diffusion assay with two broth microdilution reference assays for testing Zygomycetes, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., and *Cryptococcus neoformans* with posaconazole and amphotericin B. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:3616–22.

Mallátová N, Hamal P, Kocmanová I, Buchta V, Mencl K. Testování citlivosti mikromycet k antimykotikům *in vitro* u imunosuprimovaných pacientů – doporučení odborníků s podporou CELL a SLM ČLS JEP. *Postgrad Med*. 2011; 13 (příloha č.5): 51-65.

Posteraro B, Sanguinetti M. The future of fungal susceptibility testing. *Future Microbiol*. 2014;9:947-67.



# ZKUŠENOSTI S TIGECYKLINEM

Vágnerová Iva<sup>1)</sup>

Blahut L.<sup>2)</sup>

1) Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

2) Oddělení intenzivní péče chirurgických oborů FN Olomouc

---

Tigecyklin (glycylcyklin) je semisyntetický derivát tetracyklinů se širokým antibakteriálním spektrem. Jeho účinek je založen na inhibici proteosyntézy. Tigecyklin překonává dva hlavní mechanismy rezistence bakterií k tetracyklinům - eflux (s výjimkou chromozomálně kódovaných efluxních pump pro více léků u rodu *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* a *Pseudomonas aeruginosa*) a ribozomální ochranu. Spektrum účinku tigecyklinu zahrnuje grampozitivní koky (*Streptococcus*, *Staphylococcus* vč. MRSA, *Enterococcus* vč. VRE), mnohé enterobakterie i s produkcí ESBL, AmpC, příp. karbapenemáz (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*) a mnohé anaerobní bakterie. Přirozeně rezistentní k tigecyklinu jsou *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*, sníženou citlivost vykazují *Morganella morganii* a *Serratia*, variabilně citlivé jsou *Acinetobacter*, *Burkholderia* a *Stenotrophomonas maltophilia*. Na základě farmakokinetických vlastností je dosahováno vysokých tkáňových koncentrací ve žlučníku, střevě, kůži a měkkých tkáních, bronchiálním sekretu, alveolárních buňkách i plicní tkáni. Tigecyklin je proto indikován pro léčbu komplikovaných intraabdominálních infekcí a infekcí kůže a měkkých tkání. Dobré zkušenosti s použitím tohoto přípravku jsou i v léčbě nozokomiálních pneumonií. O jeho aplikaci lze také uvažovat u vážně nemocných pacientů infikovaných patogeny rezistentními vůči všem ostatním antimikrobním přípravkům.

Tigecyklin je od roku 2008 našimi pracovišti rutinně využíván k léčbě především komplikovaných nitrobřišních infekcí. Převážně se jedná o těžce probíhající peritonitidy způsobené ve většině případů perforací zažívacího traktu na různé úrovni. Mnohdy jsou to terciární peritonitidy vyvolané polymikrobiální aerobně-anaerobní flórou s podílem multiresistentních enterobakterií s produkcí ESBL a AmpC s citlivostí jen ke karbapenemům, amikacinu, tigecyklinu a colistinu, často současně s kmeny *Enterococcus faecium*, kde jsou k dispozici jen glykopeptidy, tigecyklin a linezolid. Tigecyklin výrazně rozšířil naše terapeutické možnosti zejména u pacientů se současným rozpadem operační rány komplikovaným fasciitidou, kdy se s výhodou uplatňuje i jeho další indikace – léčba infekcí měkkých tkání. Zvláště úspěšným se tigecyklin stává při léčbě biliárních peritonitid či těžkých infekcích žlučových cest díky jeho schopnosti dosahovat vysokých koncentrací ve žluči. V případě smíšených infekcí i se záchytem primárně rezistentních bakterií je možno tigecyklin kombinovat s dalšími antimikrobními přípravky. Počáteční nedůvěra kliniků chirurgů vzhledem k tetracyklinovému původu tehdy nového antibiotika byla úspěšně překonána a při řádně indikovaném podávání jsme se neseťkali dosud s vážnějšími komplikacemi. Jako takový se dostal velice brzy i do doporučení chirurgických společností. Jednou z otázek aktuálních v současnosti i pro budoucnost zůstává použití tigecyklinu jako antibiotika první volby bez důkladného určení vyvolávajícího agens. Avšak s ohledem na možnost vzniku rezistence k tigecyklinu a selekci kmenů bakterií přirozeně k němu odolných, zejména po jeho dlouhodobém podávání, je vhodné aplikovat jej cíleně a jen po dobu nezbytně nutnou.

# FOSFOMYCIN A NIFURATEL V LÉČBĚ INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST

Štefan Marek

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN Praha

---

Infekce močových cest (IMC) patří mezi jedny z nejčastějších onemocnění infekčního charakteru v ambulantní péči. Pro empirickou léčbu IMC je zapotřebí znalost prevalence patogenních bakterií (v tomto případě zejména *E. coli*) v populaci. Z „Močové studie“ Státního zdravotního ústavu vyplývá, že k empirické léčbě IMC se nejlépe hodí nitrofurany (v našich podmínkách hlavně nitrofurantoin, eventuálně nifuratel). Mezi další antibiotika s příznivým rezistentním profilem patří fosfomycin, který si zachovává účinnost nejen na běžné močové patogeny, ale i na některé multirezistentní kmeny. Prevalence rezistence *E. coli* na fosfomycin se v ČR zatím v rámci „Močové studie“ nesleduje. V této prezentaci bude probrána problematika fosfomycinu a nifuratelu v léčbě IMC.

Fosfomycin byl objeven v 60. letech ve Španělsku jako produkt půdní bakterie *Streptomyces fradiae*. Bylo zjištěno, že fosfomycin má velmi široké spektrum účinku, z trhu byl však rychle vytlačen atraktivnější konkurencí (zejména beta-laktamy). Zájem o fosfomycin se patrioticky udržel ve Španělsku. V 80. letech se objevila na trhu perorální forma fosfomycinu k jednorázové léčbě IMC, zájem byl však vlažný. V posledních několika letech dochází k renesanci fosfomycinu, a to kvůli již zmíněnému širokému spektru účinku. U nás je k dispozici pouze perorální forma, v některých zemích i forma intravenózní.

Mechanismus účinku fosfomycinu spočívá v inhibici syntézy peptidoglykanu (a to inhibicí syntézy N-acetylmuramové kyseliny). Rezistence na fosfomycin může vzniknout i během terapie. Mezi mechanismy rezistence patří snížený transport antibiotika do bakteriální buňky a enzymová inaktivace. Spektrum fosfomycinu je široké a zahrnuje většinu grampozitivních i gramnegativních bakterií, včetně multirezistentních kmenů (např. VRE, MRSA a gramnegativní bakterie produkující ESBL). Přirozeně rezistentní jsou anaerobní bakterie (grampozitivní i gramnegativní), *Acinetobacter* spp. *M. organii*.

Absorpce fosfomycinu z GIT je asi 40 %, průnik do většiny tkání je dobrý, metabolismus není významný a k eliminaci dochází močí i stolicí. Fosfomycin je většinou dobře snášen, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, zvracení a průjem. Klostridiová kolitida je vzácná.

Fosfomycin je indikován k léčbě nekomplikovaných IMC. Tato jeho indikace je sporná, jelikož široké používání fosfomycinu v této indikaci zřejmě povede k nárůstu rezistence. Racionálnější by bylo přistupovat k fosfomycinu jako k rezervnímu antibiotiku a používat ho k léčbě infekcí močových cest způsobených multirezistentními patogeny. Další vhodným využitím fosfomycinu je léčba bakteriální prostatitidy. Význam fosfomycinu jako rezervního antibiotika podtrhuje skutečnost, že je v řadě zemí k dispozici také v intravenózní formě.

Nifuratel patří mezi nitrofurany, stejně jako nitrofurantoin. Nitrofurany působí baktericidně, a to na podkladě poškození celé řady bakteriálních struktur dusíkatými radikály. Nitrofurany mají vysoký práh pro vznik rezistence. Spektrum nifuratelu je v oblasti močových patogenů stejné, oproti nitrofurantoinu má však nifuratel rozšířené spektrum účinku na *G. vaginalis*, *T. vaginalis*, kvasinky, *Ch. trachomatis*, *G. intestinalis* a *E. histolytica*. Nežádoucí účinky nifuratelu jsou minimální. Nifuratel je indikován k IMC, vulvovaginitid, giardiázy a amébiázy. Je k dispozici také v lokální formě pro léčbu vulvovaginitid. Pozice nifuratelu v léčbě IMC je zatím nejasná, není k dispozici dostatek dat o jeho použití. Vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu lze ve vybraných případech uvažovat o nifuratelu jako o alternativě nitrofurantoinu (např. při jeho nesnášenlivosti).

## Literatura

Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Intravenous Fosfomycin: An Assessment of Its Potential for Use in the Treatment of Systemic Infections in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018; 2018: 8912039.

Bennett JE. (ed.) Mandell, Douglas and Benett's principles and practice of infectious diseases. Saunders, 2014, 3904.

Fajfr M, et al. Fosfomycin trometamol – staronové antibiotikum v urologické praxi. *Urologie pro praxi* 2015; 16: 148-150.

Kladenský J, et al. Přínos nifuratelu pro léčbu akutních nekomplikovaných uroinfekcí. *Urologie pro praxi* 2006; 3: 108-110.

# CHLORAMFENIKOL – INDIKACE A LIMITACE

Krejčí Eva

Cachová M.

Antibiotické středisko, Centrum klinických laboratoří, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

---

Vzhledem k narůstající rezistenci bakterií k antibiotikům se stále častěji vracíme k látkám, které byly používány pro antibakteriální terapii v minulosti a byly především pro nežádoucí vedlejší účinky či rizika spojená s jejich podáváním nahrazeny látkami novými. Kdysi „nové látky“, mimo jiné například fluorochinolony či karbapenemy, nyní přestávají účinkovat a my se ke „starým antibiotikům“ někdy vracíme. Mezi taková „stará antibiotika“ patří i chloramfenikol – jaké jsou tedy indikace a limity jeho spolehlivého použití?

Chloramfenikol byl objeven v roce 1947 jako produkt *Streptomyces venezuelae*, používá se od roku 1949. Jedná se o amfenikol, chemicky je odvozen od fenylalaninu. Není příbuzný s žádným antibiotikem (s výjimkou tiamfenikolu). Je to substance hořké chuti, velmi stabilní, špatně rozpustná ve vodě, dobře v tucích. Je to vysoce lipofilní látka, proniká do buňky pasivní difúzí. Esterifikací alkoholové skupiny vznikají buď stearoylglykolát, palmitát (v granulátové formě) a sukcinát (v injekční formě). Estery nemají antibiotický účinek, hydrolýzou se z nich však v těle uvolňuje volný chloramfenikol. Chloramfenikol sukcinát je ve vodě dobře rozpustný a proto využitelný pro parenterální aplikaci. Ve vodě rozpustným derivátem je i azidamfenikol, který je používán v očních kapkách.

Chloramfenikol má bakteriostatický účinek, až baktericidní účinek se udává při použití vysokých koncentrací a pro *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Až baktericidní účinek je udáván i pro *Neisseria meningitidis*, nicméně chloramfenikol je dle platných tabulek EUCAST doporučen pro léčbu infekcí způsobených *Neisseria meningitidis* pouze ve vyšším dávkování.

Mechanismem účinku je inhibice proteosyntézy (inhibuje peptidyltransferázu, která je součástí velké 50S podjednotky ribozomu – tím brání přístupu molekul tRNA). Mechanismem rezistence je většinou tvorba bakteriálních acetyltransferáz, inaktivujících chloramfenikol. Tendence k vývoji rezistence je pomalá.

Chloramfenikol je širokospektré antibiotikum s účinností na grampozitivní i gramnegativní bakterie, nesporeující anaeroby (grampozitivní i gramnegativní), rickettsie, chlamydie, mykoplasmata a leptospiry. Necitlivé jsou nokardie, mykobakterie a *Pseudomonas aeruginosa*. Dle aktuálních pravidel EUCAST nelze očekávat účinnost na acinetobaktery. Aktuální klinické breakpointy nejsou stanoveny ani pro enterokoky či viridující streptokoky. Naproti tomu očekávané použití lze kromě jmenovaných hemofilů, meningokoků a pneumokoků (u nichž je rezistence vzácná) rozšířit i na betahemolytické streptokoky, zmiňované nesporeující anaeroby, stafylokoky a enterobakterie. Chloramfenikol lze testovat i pro lokální použití (lokálně lze navíc použít i pro infekce způsobené *Moraxella catarrhalis*).

Dávkování závisí na závažnosti a místě infekce, případně očekávaném agens. Dávkování pro dospělé je udáváno dle SPC 1g co 6 až 8h, což odpovídá doporučenému základnímu dávkování dle EUCAST 1g co 6h (shodná dávka pro intravenózní i perorální podání). Zajímavé je, že starší data z roku 1998 hovoří o dávkování nižším a to 1,5g – 3g denně (rozděleném do 3 až 4 dávek). Zvýšené expozici dle EUCAST pak odpovídá dávkování 2g co 4h (platné například pro infekce způsobené *Neisseria meningitidis*).

Dětem se podává 50 mg/kg chloramfenikolu denně v rozdělených dávkách každých 6 hodin (tato dávka nesmí být překročena). Pro novorozence a předčasně narozené děti je stanovena dávka 25 mg/kg denně v rozdělených dávkách. Dávka chloramfenikolu musí být snížena pro pacienty s poruchou funkce jater nebo ledvin. Ve výjimečných případech, jako je septikémie nebo meningitida, mohou být podány dávky až do 100 mg/kg/den. Tyto vysoké dávky mají být sníženy ihned, jakmile je to klinicky indikováno.

Dle starších údajů z roku 1998 nemá celková kurativní dávka překročit u dospělých dávku 25 až 30g, u dětí 700 mg/kg; v praxi se nemá prodlužovat léčba na dobu delší než 14 dní.

Perorální absorpce chloramfenikolu je rychlá a téměř úplná (90 %). Maximální sérové koncentrace se vytvářejí za 2-4 hodiny. Stearylglukolat chloramfenikolu je štěpen v gastrointestinálním traktu a do krve se dostává volný chloramfenikol. Biologický poločas je zhruba 3 hodiny. 50 % chloramfenikolu se váže na plazmatické bílkoviny.

Chloramfenikol proniká dobře do tkání (také intracelulárně). V likvoru dosahuje přibližně 30 až 50% plazmatické koncentrace, podobně v pleurální, peritoneální a synoviální tekutině, měřitelné koncentrace jsou i ve žluči, ve slinách, mléku a kostech. Terapeutické hladiny se vytvářejí i ve tkáních oka a v nitrooční tekutině. Ve tkáních obecně dosahuje chloramfenikol až 50% sérové koncentrace. V důsledku zánětlivých změn mozkových plen při meningitidách mohou být koncentrace v likvoru až na úrovni koncentrací v plazmě.

Chloramfenikol je metabolizován především v játrech a vylučován ledvinami v inaktivní formě. U nemocného se závažnou poruchou funkce jater se biologický poločas prodlužuje až na dvojnásobek. Vylučování chloramfenikolu žlučí je nízké, stolicí se vylučuje jen malé množství chloramfenikolu. Chloramfenikol není dialyzovatelný.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří poruchy krve a lymfatického systému. Největší riziko představuje ireverzibilní progresivní aplastická anémie, která je nezávislá na dávce (při krátkodobém podávání se však vyskytuje vzácněji). Probíhá většinou jako ireverzibilní pancytopenie nebo aplastická anémie, neutropenie, trombocytopenie (izolovaně i v kombinaci). Změny se manifestují nejčastěji až po 2 – 8 týdnech po ukončení terapie (uvádí se zhruba za 2 – 4 měsíce, někdy i mnohem později) a změny jsou více než v 50% smrtelné. Jejich četnost kolísá 1:10 000 až 1 : 40 000, stoupá při zvyšující se kurativní dávce antibiotika. Hlavní příčina je pravděpodobně v imunologických změnách v organismu především při opakované léčbě chloramfenikolem (včetně lokální).

Častěji dochází k méně závažným změnám - k reverzibilnímu útlumu kostní dřeně (s poklesem retikulocytů a hemoglobinu, vakuolizací proerytroblastů a prekurzorů granulocytů, neutropenií). Tato forma poruchy krvetvorby je závislá na dávce, vyskytuje se během léčby nebo i po ní a během 10 - 20 dnů po ukončení terapie se stav normalizuje.

Gastrointestinální poruchy jsou méně závažné a nepříliš časté, alergie je vzácná. Je popsán tzv. Gray syndrom (šedá cyanóza) u novorozenců, zvláště nedonošených, který se projevuje jako zvracení, meteorismus, hypotermie, poruchy dechu, šedé zbarvení kůže a hemodynamické poruchy. Dochází ke kompetici kyslíku chloramfenikolem v molekule hemoglobinu. Příčinou je nedostatečná schopnost jater konjugovat chloramfenikol s kyselinou glukuronovou a dále se zde uplatňuje nevyzrálост tubulárního epitelu ledvin. U dětí s mukoviscidózou byly v minulosti pozorovány neuritidy zrakového nervu a periferní neuritidy.

U chloramfenikolu jsou popsány i časté interakce s jinými léky. Současné podávání chloramfenikolu s hematotoxickými léky vede k poruchám krvetvorby. Chloramfenikol zvyšuje účinek methotrexátu, snižuje účinek cyklofosfamidu. Snižuje také účinek preparátů železa, vitamínu B12 a kyseliny listové na krvetvorbu. Současně podávaný paracetamol zpomaluje rozklad chloramfenikolu a tak prodlužuje jeho účinek. Také kombinace chloramfenikolu s baktericidními antimikrobiálními léčivy (peniciliny, cefalosporiny, makrolidová antibiotika) může mít antagonistický účinek. Lépe je podávat chloramfenikol v monoterapii.

Chloramfenikol je tradičně doporučen pro salmonelové infekce s těžším průběhem (břišní tyfus, paratyfus, salmonelózy se septickým průběhem). Vzhledem k dobrému průniku do likvoru a pro udávanou až baktericidní účinnost na hemofily, meningokoky a pneumokoky je doporučen pro léčbu bakteriální meningitidy (purulentní meningitida a cerebritida) a epiglotitidy (obecně pro těžké hemofilové infekce), léčbu pertusse a parapertusse a léčbu závažných infekcí s výskytem aerobní a anaerobní flóry (plicní, abdominální, gynekologické aj.).

Je vhodný i pro život ohrožující intraokulární infekce (a také jako lokální aplikace u očních infekcí). Může být použit i pro vzácné diagnózy jako je Q-horečka (*Coxiella burnetti*), anthrax (*Bacillus anthracis*),

mor (*Yersinia pestis*) nebo tularémie (*Francisella tularensis*), pro léčbu melioidózy či rickettsiázy. Chloramfenikol lze použít také pro polybakteriální infekce komunitního původu, léčbu abscesu mozku, příp. aspirační pneumonii, pro mediastinální abscesy, abscesy břicha a malé pánve či infekce špatně prokrvených měkkých tkání. Je doporučen obecně pro infekce, jejichž infekční původce je citlivý pouze na chloramfenikol.

Jako bakteriostatické antibiotikum není chloramfenikol vhodný pro léčbu sepse. Za nesprávnou indikaci jsou považovány situace, u nichž můžeme použít bezpečnější antibiotika nebo použití chloramfenikolu pro infekce, které vyžadují baktericidní terapii (endokarditida, osteomyelitida, salmonelové nosičství).

Vzhledem k možnosti znovuzavedení používání chloramfenikolu byly hodnoceny publikované randomizované kontrolované studie z let 1964 až 2011, ve kterých byl chloramfenikol použit pro závažné systémové infekce bakteriálního původu a srovnáván s jiným antibiotikem. V porovnávaných studiích byla u chloramfenikolu zaznamenána signifikantně vyšší mortalita pro infekce dýchacích cest a meningitidy. V porovnání s jinými antibiotiky nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi nežádoucími účinky vyjma anémie, která byla u pacientů léčených chloramfenikolem častější.

Dle závěrů této rozsáhlé metazaanalýzy proto nelze chloramfenikol doporučit jako lék první volby pro infekce dýchacích cest, meningitidy nebo závažné salmonelové infekce – pokud je k dispozici, je spolehlivější použít k léčbě těchto infekcí jiné antibiotikum. Chloramfenikol může být vhodnou alternativou pro krátkodobou léčbu, použití chloramfenikolu pro léčbu infekcí způsobených multirezistentními kmeny bakterií bude nutné ještě ověřit podrobnějšími studiemi.

Dle doporučení EUCAST lze očekávat účinnost na multirezistentní kmeny stafylokoků a druhy z řádu *Enterobacterales*, pro které jsou stanoveny aktuálně klinické breakpointy. Data z roku 1998 udávají asi 20% rezistenci k chloramfenikolu u *Escherichia coli* a u 50% kmenů klebsiel a enterobakterů. Použití v případě nutnosti léčby u infekcí způsobených multirezistentními bakteriemi tak bude nutné ověřit testováním aktuální citlivosti bakteriálního kmene k chloramfenikolu.

### **Použitá literatura**

1. Simon C., Stille W.: Antibiotika v současné lékařské praxi. Grada Publishing, 1998
2. Beneš J.: Antibiotika. Grada, 2018
3. Eliakim-Raz N., Lador A., Leibovici-Weissman Y., Elbaz M., Paul M., Leibovici L.: Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(4): 979 – 996
4. ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Clinical breakpoints - bacteria (v 9.0) [online]. 1 Jan, 2019. Dostupné z: <http://www.eucast.org/>

### **Kontakt**

eva.krejci@zuova.cz; michaela.cachova@zuova.cz

# CHLORAMFENIKOL Z POHLEDU KLINICKÉHO FARMACEUTA

**Nováková Hana**

*Odborné pracoviště Klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Městská nemocnice Ostrava*

---

Chloramfenikol je záložní antibiotikum, nechvalně známé pro svou hematotoxicitu, které volíme pouze v případech, kdy není možné podat jinou, méně toxickou alternativu. Klinický farmaceut má sledovat bezpečnost a účinnost farmakoterapie, a protože chloramfenikol patří mezi riziková léčiva (jak do výskytu možných nežádoucích účinků, tak klinicky závažných lékových interakcí), určitě neujde jeho pozornosti, pokud je pacientovi nasazen.

Mezi základní charakteristiky antibiotik patří jejich farmakokineticko–farmakodynamický index (PK/PD), který však pro chloramfenikol zatím nebyl definován. Experti jej spíše řadí mezi antibiotika závislá na koncentraci v čase (AUC/MIC). Z toho důvodu je vhodné, aby se po dobu terapie podávaly dostatečně vysoké dávky, max. však 100 mg/kg/den. Dávkový režim (výše dávek a dávkovací interval) musí být individualizován podle tíže a místa infekce, věku pacienta, stavu jeho eliminačních orgánů a event. výskytu lékových interakcí v medikaci. Chloramfenikol je bakteriostatické antibiotikum, proto se nehodí pro léčbu těžké sepsy nebo perakutně probíhajících infekcí.

Útlum kostní dřeně vzniklý v průběhu léčby chloramfenikolem, po vysazení většinou reverzibilní, je závislý na výši plazmatické koncentrace chloramfenikolu, která by neměla přesáhnout 50 mg/l (může se ale vyskytnout již při hladinách >25 mg/l). Dostupnost vyšetření plazmatické koncentrace chloramfenikolu je však v ČR problematická. Při léčbě chloramfenikolem je proto nutné sledovat krevní obraz (minimálně dvakrát týdně). Aplastická anémie, která je nejzávažnějším nežádoucím účinkem chloramfenikolu, není závislá na výši plazmatické koncentrace ani délce léčby. Jedná se o idiosynkratickou reakci, která vzniká s odstupem několika týdnů až měsíců od ukončení léčby a většinou je ireverzibilní. Její výskyt je odhadován na 1:25 000 až 1:40 000. Chloramfenikol je kontraindikován u novorozenců do 14 dní po porodu, protože ještě nemají dostatek konjugačních enzymů nutných k detoxikaci chloramfenikolu (riziko vzniku tzv. gray baby syndromu).

Chloramfenikol je malá lipofilní sloučenina s molekulovou hmotností cca 300 daltonů, vazbou na plazmatické bílkoviny 50–80 %, s distribučním objemem cca 0,5–1 l/kg a biologickým poločasem cca 1,5–4 hod, který je prodloužen u těžké renální nebo hepatální insuficience, u malých dětí a velmi výrazně u novorozenců (až 28 hod). Výborně proniká do tkání. Z 90 % se metabolizuje v játrech konjugací s kyselinou glukuronovou a jako neaktivní glukuronid je vylučován převážně ledvinami (do 5–15% též v nemetabolizované aktivní formě), zbytek žlučí (do cca 5 %). Na rozdíl od většiny antibiotik dosahuje dostatečných koncentrací v CNS a cerebrospinálním moku (cca 30–50 % z plazmatické koncentrace bez přítomnosti zánětu, 45–89 % při meningitidě), čehož se využívá především v léčbě hnisavých meningitid a mozkových abscesů.

Chloramfenikol je v ČR registrován pouze v injekční formě, a to v podobě hydrofilního esteru, sukcinátu. Biologická dostupnost chloramfenikolu po intravenózním podání je 70 %. Chloramfenikol-sukcinát je prodrug hydrolyzovaný esterázami na účinný chloramfenikol. Tato reakce je relativně pomalá a až třetina chloramfenikolu–sukcinátu se nestihne přeměnit a vyloučí se v nezměněné podobě močí. Tento fakt naznačuje, že vhodnější je rovnoměrné rozdělení celkové denní dávky do několika dílčích, podávaných optimálně co 6 hod.

Jelikož je chloramfenikol minimálně eliminovaný v nezměněné podobě močí (5–15 %) a glukuronidy nejsou toxické, nemusí se (u dospělých) při těžké renální insuficienci redukovat jeho dávky. Úprava dávek nebývá nutná ani při použití náhradních renálních eliminačních metod.

Chloramfenikol se z 90 % metabolizuje v játrech pomocí enzymu druhé fáze biotransformace uridindifosfát–glukuronyltransferázy (UGT) na neaktivní glukuronidy, a to zejména izoformou UGT2B7 a v menší míře UGT1A6 a UGT1A9. Při těžké jaterní insuficienci může být nutná redukce jeho dávek (některé zdroje uvádějí nepřekročit dávku 25 mg/kg/den nebo 500 mg co 6 hod), doporučuje se monitorovat plazmatická koncentrace (v praxi problém). Vzhledem k tomu, že chloramfenikol nepatří mezi léčiva s vysokým extrakčním koeficientem (udávajícím, jak moc je léčivo nevratně odstraňováno z krve při každém průchodu játry), bude jeho jaterní clearance spíše záviset na jaterní metabolické aktivitě, než na hemodynamických změnách (průtoku krve játry). Metabolická aktivita chloramfenikolu může být také ovlivněna interindividuálními rozdíly (UGT2B7 je vysoce polymorfní), věkem pacienta a lékovými interakcemi (indukcí i inhibicí UGT2B7, méně UGT1A6 nebo UGT1A9, popř. teoreticky i kompeticí s jinými substráty na těchto enzymech). Přitom chloramfenikol je silný inhibitor jaterních cytochromů CYP 450 3A4 a 2C19 (a slabý inhibitor 2D6). Z výše uvedeného je patrné, že účinek i toxicita chloramfenikolu může být ovlivněna řadou léčiv (mj. také z důvodu možné potenciace hematotoxicity některých z nich), ale i chloramfenikol sám může přispívat k selhání efektu či toxicitě ostatních léků. Chloramfenikol klinicky významně např. zvyšuje toxicitu fenytoinu, cyklosporinu, takrolimu, warfarinu a naopak snižuje účinek klopidogrelu, cyklofosfamidu a ceftazidimu. Jeho myelotoxicitu zvyšují ostatní myelotoxická léčiva. Účinek chloramfenikolu snižují některé induktory jaterních cytochromů (např. rifampicin). Chloramfenikol mj. také potencuje účinek/toxicitu alkoholu a snižuje účinek železa, kyseliny listové a vitamínu B12 na podporu krvetvorby. V prezentaci budou více diskutovány lékové interakce chloramfenikolu s analgetiky, které se v medikacích pacientů běžně vyskytují.

Klinický farmaceut jako součást multidisciplinárního týmu může lékařům pomoci např. s úpravou dávek léčiv v konkrétní klinické situaci, upozorňuje na výskyt lékových interakcí a nežádoucích účinků, obecně se snaží minimalizovat rizika farmakoterapie.

### Hlavní literární zdroje

1. BENEŠ J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
2. JINDRÁK V., HEDLOVÁ D., URBÁŠKOVÁ P. a kol. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. Praha: Mladá fronta a.s., 2014. ISBN 978-80-204-2815-8.
3. UpToDate© 2018, Lexicomp® Drug information, Wolters Kluwer. Chloramphenicol. Citováno 10/04/2019. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/chloramphenicol-drug-information>
4. Micromedex® Healthcare Series. Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; Greenwood Village. Citováno 14/02/2019. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
5. Souhrn údajů o přípravku. Chloramphenicol Vuab1 g. VUAB Pharma a.s., Vltavská 53, 25263 Roztoky, Česká Republika. Datum revize textu:30.7.2015. Nahlédnuto přes [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)10/04/2019.
6. Park JY, Kim KA, Kim SL. Chloramphenicol is a potent inhibitor of cytochrome P450 isoforms CYP2C19 and CYP3A4 in human liver microsomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2003 Nov;47(11):3464-9.
7. DOSTÁLEK M. a kol. Farmakokinetika. Praha: Grada Publishing a.s., 2006. ISBN 80-247-1464-7.
8. PharmDr. Josef Suchopár – poskytnutí osobní informace
9. Lékové informační centrum FaF UK a FN HK – poskytnutí osobní informace, zpracování dotazu
10. UK Renal Pharmacy Group. The Renal Drug Handbook. Third Edition, 2009. ISBN-13: 978 184619 298 2

# KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S PODÁVÁNÍM CHLORAMFENIKOLU NA NEUROCHIRURGII

**Melecký Martin**

Cachová M.

*Neurochirurgické odd., Městská nemocnice Ostrava*

---

Mozkový absces řadíme do skupiny infekčních onemocnění CNS s incidencí 0,3/100 000 obyvatel a mortalitou 0–25 % (Lange,N. 2018). Úskalím léčby abscesů mozku jsou limitované možnosti neurochirurgické intervence související s intrakraniální lokalizací, často v elokventních zónách nebo v oblastech mozkového kmene, tímto je radikalita výkonu významně omezena a totální exstirpace nemožná, časté je ponechání pouzdra abscesu in situ s pouhou evakuací obsahu, laváží antibiotiky a drenáží. Nedílnou součástí neurochirurgického zákroku a předpokladem úspěšné léčby je cílená systémová antibiotická terapie dle citlivostí agens. S ohledem na časté závažné komorbidity a věk pacienta je léčba tohoto onemocnění obtížná.

Retrospektivně jsme analyzovali 25 pacientů (7 žen a 18 mužů) léčených na Neurochirurgickém oddělení Městské nemocnice v Ostravě v letech 2009-2018 pro mozkový absces. Zaměřili jsme se na management léčby těchto pacientů s ohledem na věk, komorbidity, charakter a lokalizaci zánětlivého ložiska mozku ve vztahu k neurochirurgické intervenci a zejména antibiotickou léčbu a její klinickou účinnost se zaměřením na podávání Chloramfenikolu. V souboru 25 pacientů byl průměrný věk 56,7 let v rozmezí 28 - 85 let. Nejčastějšími původci byly viridující streptokoky, stafylokoky dále anaerobní bakterie, polymikrobiální nález, v 28 % procentech nebyl původce infekce identifikován. 24 pacientů podstoupilo neurochirurgický zákrok. U 15 pacientů byl k terapii užit Chloramfenikol, u dvou případů již v primární indikaci, u 13 pacientů pro selhání léčby daným ATB. Z těchto 13 pacientů bylo nutné u 5 pacientů provést neurochirurgickou revizi. U 9 pacientů byla léčba jiným antibiotikem. V souboru pacientů léčených Chloramfenikolem byla mortalita do 3 měsíců od stanovení diagnózy 4% tj. 1 pacient, celková mortalita během sledovaného období u obou souborů pacientů byla 16% tj. 4 pacienti. V souboru 15 pacientů léčených Chloramfenikolem jsme nezaznamenali žádný případ výskytu závažných nežádoucích účinků (útlum krvetvorby) po dobu hospitalizace a s odstupem 3 měsíců. Průměrná délka podávání Chloramfenikolu byla 14 dnů, u 14 pacientů po léčbě Chloramfenikolem již nebyla zaznamenána žádná recidiva verifikována prostřednictvím magnetické rezonance mozku po 3 měsících.

Na našem pracovišti je Chloramfenikol v léčbě mozkových abscesů využíván zejména jako lék 2. volby při selhání primární terapie, nicméně k selhání došlo ve více než 50 % léčených mozkových abscesů, nezaznamenali jsme sledované nežádoucí účinky chloramfenikolu při průměrné délce podávání 14 dnů. V 3 měsíčním sledování dle klinické kontroly, kontroly laboratorních parametrů a magnetické rezonance mozku jsme nezaznamenali recidivu abscesu, ani vážný nežádoucí účinek. Chloramfenikol hraje nezastupitelnou roli v terapii mozkových abscesů.

Závěrem uvádíme kazuistiku 59 letého muže po exstirpaci glioblastoma multiforme komplikovanou vznikem pozdního abscesu mozku.



# LÉČBA MOZKOVÝCH ABSCESŮ POHLEDEM INFEKTOLOGA

**Sagan Jiří**

*Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava*

---

Mozkový absces patří mezi závažná onemocnění CNS, jehož letalita se pohybuje v rozmezí 5-15 %. Prevalence činí 1 případ na 10 000 hospitalizovaných pacientů a je 2-3krát častější u mužů než u žen. Etiologickým agens jsou nejčastěji bakterie (streptokoky, anaerobní bakterie, enterobakterie, stafylokoky), houby, protozoa a paraziti. Patogeneticky může absces mozku vzniknout nejčastěji přestupem infekce z okolních struktur, jako komplikace purulentní meningitidy či také hematogenním rozsevem ze vzdáleného ložiska. V 10-15 % případů se mohou vyvinout mnohočetné abscesy. Klinické projevy onemocnění jsou rozmanité a do značné míry se na nich podílí základní onemocnění, téměř vždy jsou přítomny bolesti hlavy. Při akutním průběhu se absces mozku manifestuje jako febrilní stav s vegetativním doprovodem, křečemi, ložiskovými příznaky a změnou mentálního stavu. Chronický absces má nevýraznou symptomatologii se subfebriliemi, bolesti hlavy jsou často jediným příznakem. Rozhodujícím vyšetřením pro stanovení diagnózy jsou zobrazovací metody CT a MR, kterými dále monitoruje vývoj onemocnění a výsledek léčby. Základním pilířem je antiinfekční léčba, nicméně při rozměrných abscesech je neurochirurgický výkon (stereotakticky navigovaná punkce, nebo exstirpace z kraniotomie) nedílnou součástí sanace onemocnění. V průběhu hospitalizace je nutná multioborová spolupráce – infektolog – neurochirurg – radiolog. Prezentovány jsou naše zkušenosti s pacienty s abscesy mozku (etiologie a léčba) za období 2010-2018.

# CHLORAMFENIKOL ÚČINNÝ V LÉČBĚ INVAZIVNÍHO STREPTOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ

Smrčka Vladislav<sup>1)</sup>

Horníková M.<sup>2)</sup>

1) Dětské oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

2) Laboratoř lékařské mikrobiologie, CL, Nemocnice České Budějovice a. s.

---

## Úvod

*Streptococcus agalactiae* je relativně častou příčinou novorozeneckých a kojeneckých septických stavů. Jde o velmi závažné infekce, kdy časná forma je způsobena nejčastěji vertikálním přenosem při porodu z kolonizované matky na dítě. Méně častá pozdní forma je způsobena přenosem *Streptococcus agalactiae* z infikovaných osob v okolí dítěte, pravděpodobně i mateřským mlékem.

## Popis případu

V naší kazuistice prezentujeme případ pozdní infekce vyvolané *Streptococcus agalactiae* u 7 týdnů starého nekojeného chlapce, která se manifestovala jako purulentní meningitida. Ihned po přijetí po provedené lumbální punkci a zjištění zkaleného mozkomíšního moku byla zahájena empirická antibiotická terapie ceftriaxonem. Po identifikaci bakteriálního agens byly přidány megadávky krystalického penicilinu. I přes tuto razantní a včasnou antibiotickou terapii, se pacient nelepšil, bylo nutné zahájit i UPV. Při UZ vyšetření mozku 4. den bylo vysloveno podezření na zánětlivá ložiska v mozkové tkáni. Ta byla následně verifikována MR vyšetřením mozku, kde byly popsány zánětlivé změny mozkových obalů a drobná ložiska charakteru abscesu. Při kontrolní lumbální punkci přetrvával nález *Streptococcus agalactiae* v mozkomíšním moku, a proto byla indikována změna antibiotik na kombinaci ampicilin + chloramfenikol v maximálních dávkách. Hlavním důvodem podání chloramfenikolu byl jeho popisovaný vynikající průnik do abscesů. V dalších dnech dochází k postupnému zlepšování klinického stavu i laboratorních parametrů, včetně nálezů na MR mozku. Chloramfenikol byl podáván i.v. 13 dnů a ampicilin 20 dnů. Při následných kontrolách neurologických, UZ mozku se zaměřením na možnost obturace odtoku moku a vyšetřením sluchu, nebyly shledány žádné patologie. MR mozku provedená při poslední kontrole (za dva měsíce od počátku choroby) byla bez patologických změn.

## Závěr

I přes možnost nežádoucích účinků při podávání chloramfenikolu, považujeme jeho farmakokinetické vlastnosti za přínosné a jeho podání individuálně zvažujeme, zvláště při infekčních onemocněních CNS.

## 23. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2019

### **POZNÁMKY**

---

## 23. pracovní setkání „Antibiotická politika“, Soláň 2019

### **POZNÁMKY**

---