

# KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

Interdisciplinární časopis vydávaný pod záštitou  
Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii  
a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

## REDAKČNÍ RADA

### Šéfredaktor

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.  
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci

### Zástupci šéfredaktora

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.  
Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové  
Doc. MUDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA  
Státní veterinární ústav, Olomouc

### Redakční rada

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.  
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha  
Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.  
Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové  
Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.  
Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové  
Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.  
Odd. klinické mikrobiologie Thomayerova nemocnice, Praha  
MUDr. Pavel Dlouhý  
Infekční oddělení a AIDS centrum,  
Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem  
Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.  
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha  
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.  
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci  
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.  
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno  
Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.  
NRL pro anaerobní bakterie, LF Ostravské Univerzity  
Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.  
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK v Praze  
Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.  
Čestná členka Slovenskej spoločnosti klinickej  
mikrobiologie, SLS  
Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.  
Klinika dětských infekčních nemocí, LF MU a FN Brno  
MUDr. Pavla Křížová, CSc.  
Státní zdravotní ústav, Praha  
MUDr. Roman Kula, CSc.  
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava  
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.  
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha  
Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.  
Infekční klinika 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha  
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.  
Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava  
MUDr. Josef Scharfen, CSc.  
Odd. lék. mikrobiol. a imunol. Oblast. nemocnice Trutnov  
Prof. MUDr. Ivan Schrétér, CSc.  
Klinika pro infekční choroby, LF UPJŠ, Košice  
Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.  
Infekční klinika 1. LF, Nemocnice Na Bulovce, Praha  
Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.  
Ústav farmakologie, FN a LF UP v Olomouci  
Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.  
Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně  
MUDr. Eva Zampachová  
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice  
České Budějovice, a. s.

## OBSAH

### SLOVO ŠÉFREDAKTORA

*M. Kolář*

115

### ÚVODNÍK

#### Antibiotika u kriticky nemocných – musíme ujít ještě dlouhou cestu

*R. Kula*

116

### PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

#### Druhá strana mince antibiotické léčby u kriticky nemocných

*R. Kula*

118

#### Dávkovanie antibiotik – čím sa riadiť?

*K. Galková*

122

#### Délka léčby antibiotiky – jak ji zkrátit?

*M. Káňová*

128

#### Antibiotiky indukovaná orgánová dysfunkce u pacientů v intenzivní péči

*J. Chvojka*

134

### KRÁTKÉ SDĚLENÍ

#### Drug repositioning – antibiotika jako cytostatika

*J. Sagan*

138



## VYDAVATEL

### a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,  
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov  
Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563  
redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz  
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4  
Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.  
Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus,  
Embase/Excerpta Medica Database a Scopus.

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 540,- Kč.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-264X

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta, s. p., odštěpný závod Praha, čj. nov. 5449/95 ze dne 7. 12. 1995. Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



# CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Interdisciplinary journal published under the auspices  
of the Societies for Clinical Microbiology, for Epidemiology and Microbiology and for Infectious Diseases,  
Members of the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.  
Department of Microbiology, Faculty of Medicine  
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

### Editors

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.  
Department of Infectious Diseases, Univ. Hospital Hradec  
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA  
State Veterinary Institute, Olomouc

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.  
Dept. Infect. Dis. 3<sup>rd</sup> Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.  
Vaccination Centre and Travel Medicine, Hradec Králové

Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.  
Dept. of Clinical Microbiology, Univ. Hospital Hradec  
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.  
Dept. of Clinical Microbiology, Thomayer Univ. Hospital,  
Prague

MUDr. Pavel Dlouhý  
Department of Infectious Diseases and AIDS Centre,  
Masaryk Hospital in Ústí nad Labem

Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.  
Dept. Infect. Dis. 3<sup>rd</sup> Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.  
Department of Microbiology, Faculty of Medicine  
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.  
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine,  
Masaryk University and University Hospital in Brno

Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.  
Dept. of Biomedical Sciences, University  
of Ostrava's Faculty of Medicine

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.  
Inst. of Immunol. and Microbiol., 1<sup>st</sup> Fac. of Med., Charles  
Univ. in Prague and General Univ. Hosp. in Prague

Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.  
Honorary member of Slovak Society of Clinical Microbiology

Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.  
Clinic of Children's Infectious Diseases,  
Masaryk University and University Hospital in Brno

MUDr. Pavla Křížová, CSc.  
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Roman Kula, CSc.  
Dept. of Anaesthesiology and Resuscit., Univ. Hosp. Ostrava

MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.  
Inst. Med. Microbiol. Charles Univ. 2<sup>nd</sup> Med. Fac. Prague

Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.  
Dept. of Infect. Dis., 1<sup>st</sup> Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.  
Dept. Infectious Diseases, University Hospital Ostrava

MUDr. Josef Scharfen, CSc.  
Dept. Med. Microbiol. Immunol. Regional Hospital Trutnov

Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.  
Clinic of Infectious Diseases, Medical faculty, Košice

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.  
Dept. Infect. Dis., 1<sup>st</sup> Med. Faculty, Charles Univ., Prague

Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.  
Dept. of Pharmacology, Univ. Hospital Olomouc and Faculty  
of Medicine and Dentistry, Palacký Univ. Olomouc

Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.  
Microbiol. Dept., Masaryk Univ. and St. Anna's Hosp. Brno

MUDr. Eva Žampachová  
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,  
Hospital České Budějovice

## CONTENTS

### A WORD FROM EDITOR

115

*M. Kolář*

### EDITORIAL

#### Antibiotics in the critically ill – We still have a long way to go

116

*R. Kula*

### REVIEW

#### Antibiotics therapy in critically ill patients: the other side of the coin

118

*R. Kula*

#### Antibiotic dosing – What is the guidance?

122

*K. Galková*

#### Duration of antibiotic therapy – How to shorten it?

128

*M. Káňová*

#### Antibiotic-induced organ dysfunction in intensive care patients

134

*J. Chvojka*

### SHORT COMMUNICATION

#### Drug repositioning – antibiotics as cytostatics

138

*J. Sagan*



spol. s r. o.

## PUBLISHER

### and Editorial Office:

Redakce TRIOS, spol. s r. o.,  
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563  
redakce@trios.cz, http://kmil.trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

This journal is Indexed in Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica  
Database and Scopus.

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.

## Slovo šéfredaktora

### Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

dovoluji si Vás touto formou co nejsrdečněji v této nelehké době pozdravit a současně poděkovat za skvělou práci a enormní nasazení při zvládnání současné epidemické situace vyvolané SARS-CoV-2.

Zajištění diagnostiky a léčby velkého množství pacientů s covid-19 vyžaduje velké nasazení českého zdravotnictví, včetně našich oborů, tedy mikrobiologie a infekčního lékařství. Domnívám se, že právě naše obory významně přispívají k udržení včasné detekce covid-pozitivních pacientů a adekvátní péče o jejich zdraví, resp. úspěšné vyléčení. Nedílnou součástí naší práce je dále trpělivé vysvětlování problematiky covid-19 našim spoluobčanům, včetně metodiky testování, principů léčby, prevence a v neposlední řadě i vakcinace. Nemám v úmyslu hodnotit kroky vlády České republiky a Ministerstva zdravotnictví, ale jsem si zcela jist, že mikrobiologové a infektologové dělali, dělají a nadále dělají budou jen to nejlepší nejen pro naše pacienty, ale i pro všechny naše spoluobčany. Současně si myslím, že epidemická situace jasně ukázala vysokou odbornou úroveň celého našeho zdravotnictví, vynikající schopnost našich oborů zvládat obrovský nápor práce, přizpůsobit se a v neposlední řadě i odolnost. Děkuji všem lékařům, vysokoškolským pracovníkům, sestřičkám, laborantkám i dalším pracovníkům

na našich pracovištích za velmi odpovědný přístup k naší zdravotnické práci a lidský přístup k pacientům. Jsem přesvědčen, že se vše zvládá jen díky Vašemu enormnímu nasazení a osobní obětavosti. Věřím, že se situace již bude postupně lepší a brzy nastane opět doba, kdy se budeme moci vidět, vzájemně se pozdravit, popovídat a mít radost ze setkání. Vždyť nás váží nejen vztahy kolegiální, ale především naše vzájemná přátelství, v řadě případů celoživotní. Přes skutečnost, že jsme se naučili potkávat on-line, osobní kontakt nic nenahradí a moc si přeji, aby již brzy nastala doba, kdy budeme moci vyměnit on-line semináře za standardní konference a kongresy.

Na závěr znovu děkuji všem za obrovské nasazení a velmi odpovědný přístup k naší práci v této „kovidové“ době. Jsem přesvědčen, že všichni dohromady tvoříme skvělý tým a společně vše zvládneme. A už nyní se těším na dobu „postkovidovou“, která jistě dříve či později přijde, a na brzké setkání s Vámi.

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph. D.  
šéfredaktor KMIL

### Milí čtenáři!

Přáli bychom si, aby pro Vás rok 2021 byl radostný a úspěšný. Nechť se Vám daří ve Vaší práci i v osobním životě.

### Redakce

PF 2021

# Antibiotika u kriticky nemocných – musíme ujít ještě dlouhou cestu

R. KULA

KARIM, FN Ostrava

Někdy v roce 1913 poznamenal nositel Nobelovy ceny Paul Ehrlich na margo správné antimikrobiální léčby známé jako „**hit hard, hit fast**“. Vztaheno k současné péči o pacienty v septickém šoku s nejasným původcem infekce to znamená, že **léčba antibiotiky musí být zahájena co nejdříve a spektrum antimikrobiálního účinku musí být co nejširší**. Tento princip je dnes sice široce respektován, nicméně cesta k jeho zavedení do praxe vůbec nebyla krátká. Až v roce 1999 zkoumá Marin Kollef okolnosti kolem tzv. „neadekvátní antibiotické léčby“ u kriticky nemocných pacientů. Zjišťuje, že téměř u jedné třetiny pacientů nepokrývala úvodní antibiotická léčba vyvolávající mikrobiální agens. Nemocniční úmrtnost v této skupině nemocných byla dvakrát vyšší ve srovnání se skupinou nemocných, u kterých byla antibiotická léčba adekvátní. V roce 2006 zkoumá Anand Kumar okolnosti kolem času zahájení antibiotické léčby u pacientů v septickém šoku a zjišťuje závažnou souvislost. S každou hodinou zpoždění v zahájení antibiotické léčby od momentu zjištění hypotenze stoupá riziko úmrtí přibližně o 8 %. Obě zmíněné práce byly nesporně prvním publikovaným důkazem platnosti onoho Ehrlichova rčení „**hit hard, hit fast**“. Bohužel trvalo sto let, než jsme ho mohli na základě pravidel **evidence based medicine** zavést do doporučené klinické praxe.

Přes veškerý pokrok v oblasti podpůrných terapeutických intervencí (hemodynamická resuscitace, umělá plicní ventilace, mimotělní orgánová podpora, manipulace s imunitní odpovědí atd.) zůstává úmrtnost na sepsi stále vysoká. Svým způsobem může jít o signál, že byť v praxi uplatňujeme Ehrlichovo pravidlo, antibiotické léčbě jako kauzální intervenci stále ještě něco „chybí“. V roce 2010 zkoumá skupina autorů kolem Jean-Louis Vincenta farmakokinetiku lékopisně dávkovaných β-laktamových antibiotik v průběhu prvních 24 hodin septického šoku. Zjišťuje, že farmakokinetický end-point zajišťující „**bacterial killing**“ nebyl dosažen u každého pátého pacienta, který dostával cefepim, každého čtvrtého, který dostával meropenem, každého třetího, který dostával ceftazidim a každého druhého pacienta, který dostával piperacillin-tazobactam. Podobně o čtyři roky později Jason Roberts zkoumá v multicentrické evropské studii adekvátnost expozice β-laktamovými antibiotiky u kriticky nemocných a zjišťuje, že při lékopisně dávkování může být tato expozice až v 50 % případů neadekvátní. Navíc konstatuje, že neadekvátní expozice antibiotiky je spojena s horší prognózou pacientů a nárůstem bakteriální rezistence. Konečně v roce 2020 Christina Scharf se spolupracovníky publikuje německé zkušenosti s rutinním monitorováním hladin antibiotik u kriticky nemocných pacientů a opět upozorňuje na nedosažení terapeutických hladin meropenemu a piperacillin-tazobactamu u každého čtvrtého, respektive každého třetího pacienta. Posledních deset let tedy usilovně

konstatujeme, že v oblasti kauzální léčby sepse máme dost zásadní problém, kterým je poddávkování antibiotik. Důsledky si každý domyslí – selhání antimikrobiální léčby a nárůst bakteriální rezistence, které nesporně přispívají k setrvalé vysoké úmrtnosti na sepsi. Řešení je ale v nedohlednu – rutinní monitorování hladin antibiotik je „v plenkách“ a lékopisně „posvěcení“ změny dávkování hydrofilních antibiotik u pacientů v časně fázi septického šoku je „běh na dlouhou trať“. Faktem zůstává, že riziko předávkování hydrofilními antibiotiky je u těchto pacientů minimální (vyjma stavů s fulminantním selháním jater, či neléčeným selháním ledvin) a naopak riziko poddávkování velice vysoké. Navíc se jedná právě o časnou fázi stonání, kdy je dostatečný efekt antibiotik pro prognózu pacienta absolutně kruciólní, a právě o skupinu antibiotik, na které je postavená kauzální léčba u drtivě většiny pacientů.

V roce 2016 publikuje Evelien de Jong se spolupracovníky výsledky prospektivní randomizované klinické studie, primárně zaměřené na testování non-inferiority procalcitoninem řízené antibiotické léčby ve srovnání se standardním postupem. Podobně jako celá řada studií před tím potvrzuje, že tento postup je u smíšené populace kriticky nemocných bezpečný a vede ke zkrácení antibiotické expozice – v této studii ze 7 na 5 dnů. Překvapivým byl však nález významně nižší úmrtnosti pacientů ve skupině s kratší antibiotickou expozicí. Tento moment se v předchozích studiích nevyskytl a není vyloučeno, že je důsledkem právě výrazného zkrácení antibiotické expozice. Obecně totiž antibiotická expozice vede k mitochondriální dysfunkci a oxidativnímu stresu, tedy alteracím, které jsou historicky považovány za mechanismy odpovědné za vývoj multiorgánové dysfunkce (MODS) u septických pacientů. Logicky každý den zbytečné antibiotické expozice může být spojen s protražovaným průběhem MODS a každý den zkrácení s lepší prognózou. Problematika délky antibiotické léčby je dnes horkým tématem také z důvodu, že její zkrácení je zřejmě jediným způsobem, jak snížit spotřebu antibiotik u kriticky nemocných. Cesta snižováním preskripce schůdná není, incidence sepse má totiž dlouhodobě stoupající tendenci.

Co říct závěrem? Je evidentní, že kromě pilířů, na které upozornil Paul Ehrlich před více než sto lety („hit hard, hit fast“), má správná antibiotická léčba u kriticky nemocných ještě další dva významově rovnocenné momenty – **optimální dávku antibiotika a optimální délku trvání léčby**. Pevně ale doufám, že nám nebude trvat dalších sto let, než přijdeme na to, že podstatně vyšší dávkování antibiotik a kratší doba léčby, než jsme obecně zvyklí, jsou právě tím správným postupem.

Literatura u autora

# Druhá strana mince antibiotické léčby u kriticky nemocných

R. KULA<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, LF OU a FN Ostrava;<sup>2</sup>Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů, LF OU Ostrava

## SOUHRN

**Kula R.: Druhá strana mince antibiotické léčby u kriticky nemocných**

Cílem tohoto „mini-review“ je upozornit na rizikové aspekty spojené s antibiotickou léčbou u kriticky nemocných pacientů. Jde zejména o poddávkování antibiotik v časně fázi sepse, pokud se léčba řídí lékopisem, a zbytečně dlouhou expozicí antibiotikům, pokud se léčba řídí tradičními doporučeními pro délku antibiotické léčby. Je konstatována potřeba diskuze o nasycovací dávce antibiotik a rutinním monitorování sérových koncentrací antibiotik v průběhu léčby. Také je diskutována antibiotiky indukovaná mitochondriální dysfunkce a oxidativní stres. Oba tyto mechanismy, jinak efektivní při inhibici růstu nádorových buněk, mohou totiž sehrát důležitou roli při protrahovaném průběhu multiorgánového selhávání, pokud je léčba antibiotiky příliš dlouhá.

*Klíčová slova: antibiotika, nasycovací dávka, délka antibiotické expozice, mitochondriální dysfunkce, oxidativní stres, multiorgánové selhání, sepsis, nádorová onemocnění*

## SUMMARY

**Kula R.: Antibiotics therapy in critically ill patients: the other side of the coin**

The aim of this mini-review is to draw attention to the risk aspects associated with antibiotic treatment in critically ill patients. These include antibiotic underdosing in the early phase of sepsis if treatment is governed by pharmacopoeia and unnecessarily long exposure to antibiotics if treatment is guided by traditional recommendations for the length of antibiotic administration. The need for discussing the loading dose of antibiotics and routine monitoring of serum antibiotic concentrations during treatment is stated. Antibiotic-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress are also discussed. Indeed, both of these mechanisms, otherwise effective in inhibiting the growth of tumor cells, may play an important role in the prolonged course of multiorgan failure if antibiotic treatment is too long.

*Keywords: antibiotics, loading dose, length of antibiotic exposure, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, multiorgan failure, sepsis, cancer*

*Klin mikrobiol inf lék 2020;26(4):118–121*

**Adresa:** MUDr. Roman Kula, CSc., Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava-Poruba, e-mail: roman.kula@fno.cz

Došlo do redakce: 30. 9. 2020  
Schváleno k tisku: 29. 10. 2020

## Preambule

Tento článek byl napsán na základě přednášky, která odezněla v bloku přednášek s ústředním názvem „Ach ta antibiotika...“ na 22. ročníku Colours of Sepsis v Ostravě v lednu 2020.

## Úvod

Antibiotická léčba patří mezi nejčastější terapeutické intervence u kriticky nemocných pacientů. Dle literárních údajů až 70 % pacientů hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče přijde do styku s antibiotiky [1]. Na druhé straně je

ale nutné jedním dechem říct, že až u 30 % z těchto pacientů nemusí být léčba antibiotiky vůbec indikována [2]. Souvisí to nejenom se stále protrahovaným průkazem původce infekce, ale také s existencí celé řady nozologických jednotek, které odpovědí na infekci dokonale napodobňují [3]. Rovněž

vyšetření často diskutovaného procalcitoninu (dále PCT) může selhat při rozhodování o zahájení antibiotické léčby. PCT je totiž fyziologicky elevován jak u novorozenců, tak také u seniorů, a bývá často významně zvýšený u stresových stavů neinfekční etiologie (trauma, chirurgický výkon, neinfekční šokové stavy) [4]. Příčina této elevace není celkem jasná a je možné, že souvisí se stresem indukovanou transientní konverzí střevního mikrobiomu do stavu virulence [5]. V těchto případech – paralelně s úspěšnou léčbou základního onemocnění – se hladina PCT v séru rychle upravuje, a to i bez podání antibiotika.

Kromě obecných problémů s rozhodováním o zahájení antibiotické léčby má tato terapeutická intervence u kriticky nemocných své specifické „rizikové aspekty“, které se u běžné populace pacientů nevykytují. Jde zejména o **dávkování antibiotik, délku trvání antibiotické léčby a možnou interferenci s protražovaným průběhem multiorgánového selhávání.**

### Dávkování antibiotik, aneb když lékopis nestačí

Dávkování antibiotik řízené lékopisem je obvykle dostatečné u pacientů s infekcí na standardních odděleních, nebo v ambulantní péči. U pacientů v septickém šoku, zvláště pak po zahájení tekutinové resuscitace a katecholaminové podpory, tomu tak ale být nemusí. Několikanásobné zvýšení krevního průtoku orgány zodpovědných za eliminaci antibiotik a významný nárůst objemu pro jejich distribuci, jsou klíčové faktory vedoucí k nízké koncentraci antibiotik v séru, pokud se jejich dávkování řídí lékopisem [6–8]. K riziku poddávkování antibiotik nesporně přispívá i zvykle významně vyšší minimální inhibiční koncentrace antibiotik u původců infekcí na jednotkách intenzivní péče ve srovnání se standardním oddělením [9]. Situace je o to vážnější, že riziko poddávkování antibiotik je nejvyšší právě v iniciální fázi sepse (prvních 48 hodin), ve které je rychlé dosažení účinné koncentrace antibiotika klíčovou komponentou ovlivňující jak mikrobiální clearance a prognózu pacientů, tak také vývoj bakteriální rezistence [10,11]. Navíc nízká koncentrace antibiotik je spojena s vyšším uvolňováním toxických bakteriálních produktů (kupříkladu endotoxinu), což může zhoršit průběh časné fáze onemocnění, zejména alterací hemodynamických parametrů [12,13]. Zdá se tedy, že kromě klasických zásad správné úvodní antibiotické léčby zavedených Paulem Ehrlichem již v roce 1913, kterými jsou „**hit fast**“ (udeř, co nejdříve) a „**hit hard**“ (udeř tvrdě, co nejširším antimikrobiálním spektrem), stojíme dnes před urgentní potřebou diskuze o nasycovací dávce antibiotik (tzv. **loading dose**, potřebná dávka může být až třikrát vyšší, než je lékopisná) a monitorování jejich sérových hladin v průběhu léčby. Samozřejmě se to týká nejenom

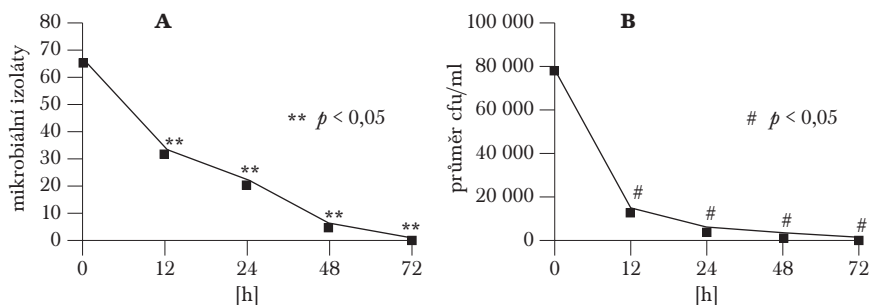
potenciálně toxických antibiotik (aminoglykosidy, vankomycin), ale také těch, kterých se běžně neobáváme (peniciliny a karbapenemy) [11]. Na potřebu změřit hladinu antibiotika v séru může upozornit třeba pomalá odpověď na antibiotickou léčbu. Například u bakteriálních infekcí tím může být právě pomalý pokles sérové koncentrace PCT, který neodpovídá jeho biologickému poločas (vlastní pozorování).

### Délka antibiotické léčby aneb nahraďme „Konstantinové jednotky“ doporučením „kratší léčba je lepší“

Za posledních 25 let přibýlo nespočet randomizovaných klinických studií, které přinesly důkazy o tom, že kratší trvání antibiotické léčby není spojené s žádným rizikem ve srovnání s **delším trváním** léčby [14]. Toto poznání nabízí dnes zřejmě neefektivnější způsob, jak omezit spotřebu antibiotik, a tím i vývoj bakteriální rezistence. Snížit preskripci antibiotik v éře stoupající incidence sepse je prakticky nemožné. Zkrátit délku trvání antibiotické léčby tak, aby byla v souladu s „**evidence based medicine**“, je podstatně schůdnější cesta [15]. Bohužel se tento postup v praxi málo uplatňuje a při rozhodování o délce antibiotické léčby stále setrváváme na používání násobků magických „Konstantinových jednotek“ – 7, 14 či 21 dnů (římský císař Konstantin zavedl „týden o 7 dnech“ již v roce 321 n. l.). Týká se to i kriticky nemocných pacientů. Kupříkladu nedávná kanadská studie ukázala, že u pacientů s bakteriemií různé etiologie byl medián antibiotické léčby až 14 dnů, a to navzdory tomu, že i u těchto pacientů jsou signály o non-inferioritě 7 dnů trvající léčby [16,17].

Kromě zpomalení vývoje bakteriální rezistence, snížení rizika vývoje superinfekce *Clostridium difficile*, či snížení ekonomických nákladů na léčbu, je zkrácení antibiotické léčby potenciálně spojené také s poklesem jejích nežádoucích účinků. Kolegové Vaughn VM a spol. v elegantní

Obrázek 1  
Mikrobiální clearance bronchoskopického aspirátu v průběhu správné antibiotické léčby ventilátorové pneumonie



A – počet izolovaných kmenů

B – koncentrace izolovaných kmenů

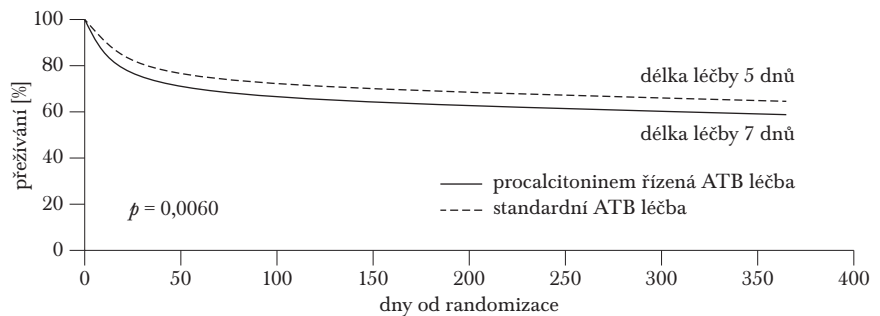
Zpracováno podle [19] Prats E, Dorca J, Pujol M, et al. Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. 2002;19(5): 944–951.

studii ukázali, že kromě prvního dne, s každým dalším dnem antibiotické léčby stoupá riziko nežádoucích účinků o 5 % [18]. Na druhé straně, pokud je u pacienta s infekcí použito antibiotikum, na které je mikrobiální agens citlivé, pak s každým dalším dnem léčby bude pochopitelně – díky efektivnímu mikrobiálnímu clearance – přínos podávání antibiotika klesat. V konečném důsledku půjde o to, za jak dlouhou dobu od zahájení antibiotické léčby se tyto pomyslné křivky **poklesu přínosu léčby a vzestupu nežádoucích účinků spojených s léčbou** přetnou [19]. Pokud budeme analyzovat tento vztah třeba u pacientů s ventilátorovou pneumonií (poznámka: infekce respiračního traktu jsou nejčastějšími infekcemi u pacientů na jednotkách intenzivní péče), pak při správné úvodní antibiotické léčbě nepřesahuje zmíněný časový interval k „přetnutí křivek“ 72 hodin. Po 72 hodinách od zahájení správné antibiotické léčby zůstávají totiž půdy po naočkování bronchoskopického aspirátu sterilní (obrázek 1), a tudíž každý další den ponechání antibiotika v léčbě může přispět k horšímu průběhu stonání [20,21].

### Antibiotika jsou cytostatika, aneb čeho se bojí intenzivista, to využije onkolog

V čem spočívá riziko interference antibiotické léčby s protražovaným průběhem multiorgánového selhávání? Kromě známé, orgánově specifické toxicity aminoglykosidů (nefrototoxicita, ototoxicita) a betalaktamů (neurotoxicita, nefrotoxicita), se dnes často diskutuje o negativním vlivu antibiotik na kompozici střevního mikrobiomu (tzv. kolaterální poškození), alteraci syntézy kolagenu s rizikem vývoje aneurysmatu aorty (spojitost s léčbou fluorochinolony), nebo konečně o oxidativním stresu a mitochondriální dysfunkci obecně indukovaných baktericidními antibiotiky [22,23]. Nepochybně se všechny tyto efekty mohly podepsat na vyšší mortalitě kriticky nemocných pacientů s delším trváním antibiotické léčby ve srovnání s pacienty, u kterých byla délka antibiotické léčby zkrácena pomocí sledování sérové koncentrace PCT (obrázek 2) [24]. Zejména pak posledně jmenované mechanismy – **antibiotiky indukovaný oxidativní stres a mitochondriální dysfunkce** – se dnes těší veliké pozornosti [25]. Není totiž vyloučeno, že neadekvátně dlouhá léčba antibiotiky může tímto způsobem potencovat základní patofyziologický řetězec multiorgánového selhávání u sepsy, kterým je právě oxidativní stres a dysfunkce mitochondrií [26,27]. Někomu by se mohlo zdát, že tato úvaha je až příliš vědecká a prakticky málo uchopitelná. Nicméně není nepravděpodobná. Citlivost mitochondrií na antibiotika je dána fylogeneticky [28,29] a tohoto efektu lze využít při léčbě pacientů s nádorovým onemocněním [30,31]. Použití antibiotik přineslo vskutku slibné výsledky při léčbě rakoviny prsu, jater, ovarií, akutní leukemie, retinoblastomu a kožní-

Obrázek 2  
Přežívání kriticky nemocných pacientů v závislosti na délce trvání antibiotické léčby



Zpracováno podle [23] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):819-827.

ho T-lymfomu, a to právě mechanismem indukce oxidativního stresu a mitochondriální dysfunkce [32–37]. Antibiotika jsou cytostatika, a tudíž je vždy vážný důvod pro jejich časné vysazení, pokud splnily svůj antimikrobiální terapeutický úkol!

### Závěr

Pomineme-li nepochopitelné zneužívání antibiotik jako „růstových stimulatorů“ v živočišné výrobě (udává se, že na vyprodukování 1 kg masa se spotřebuje 300 mg antibiotik!), je dnes načase připomenout si výrok sira Alexandra Fleminga, který pronesl v roce 1945 krátce po udělení Nobelovy ceny: „The thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who succumbs to infection with the penicillin-resistant organism [38].“ Tento vizionářský vzkaz znamená pouze jedno, přestaňme si konečně nezodpovědně hrát s antibiotiky, a to minimálně z důvodu současného výhledu prognostiků: „V roce 2050 zemře na infekce vyvolané rezistentními mikrobiálními kmeny více lidí, než na onkologická onemocnění dohromady [39].“

### Literatura

- Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302(21):2323–2329. doi:10.1001/jama.2009.1754
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159–177. doi: 10.1086/510393
- Karvunidis T, Matějovič M. Sepsis mimics. *Vnitř Lek.* 2019;65(6): 440–448.
- Khan FY. High Serum Procalcitonin: Interpret with Caution. *Clin Microbiol* 2017;6:2. doi: 10.4172/2327–5073.1000e141
- Alverdy J, Holbrook C, Rocha F, et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host:

- evidence for in vivo virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Surg*. 2000;232(4):480–489. doi:10.1097/00000658-200010000-00003
6. Chen IH, Nicolau DP. Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(7):E393. doi:10.3390/antibiotics9070393
  7. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2015;39(9):563–572. doi:10.1016/j.medin.2015.07.009
  8. Leone M, Roberts JA, Bassetti M, et al. Update in antibiotic therapy in intensive care unit: report from the 2019 Nîmes International Symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(6):647–656. doi:10.1016/j.accpm.2019.09.009
  9. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;56(1):57–62. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2005.12.009
  10. Liang SY, Kumar A. Empiric antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock: optimizing pathogen clearance. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(7):493. doi:10.1007/s11908-015-0493-6
  11. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072–1083. doi:10.1093/cid/ciu027
  12. Nau R, Eiffert H. Minimizing the release of proinflammatory and toxic bacterial products within the host: a promising approach to improve outcome in life-threatening infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005;44(1):1–16. doi:10.1016/j.femsim.2005.01.001
  13. Lepper PM, Held TK, Schneider EM, Bölke E, Gerlach H, Trautmann M. Clinical implications of antibiotic-induced endotoxin release in septic shock. *Intensive Care Med*. 2002;28(7):824–33. doi:10.1007/s00134-002-1330-6
  14. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course Antibiotic Therapy-Replacing Constantine Units With „Shorter Is Better“. *Clin Infect Dis*. 2019;69(9):1476–1479. doi:10.1093/cid/ciy1134
  15. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):491–496. doi:10.1086/526535
  16. Daneman N, Rishu AH, Xiong W, et al. Duration of Antimicrobial Treatment for Bacteremia in Canadian Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2016;44(2):256–264. doi:10.1097/CCM.0000000000001393
  17. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(6):R267. doi:10.1186/cc10545
  18. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, et al. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):153–163. doi:10.7326/M18-3640
  19. Spellberg B, Rice LB. Duration of Antibiotic Therapy: Shorter Is Better. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):210–211. doi:10.7326/M19-1509
  20. Prats E, Dorca J, Pujol M, et al. Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2002;19(5):944–951. doi:10.1183/09031936.02.00239302
  21. Timsit JF. Bronchoalveolar lavage for VAP diagnosis: patients must be sampled before any change of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2007;33(10):1690–1693. doi:10.1007/s00134-007-0812-y
  22. Leone M, Roberts JA, Bassetti M, et al. Update in antibiotic therapy in intensive care unit: report from the 2019 Nîmes International Symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(6):647–656. doi:10.1016/j.accpm.2019.09.009
  23. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med*. 2013;5(192):192ra85. doi:10.1126/scitranslmed.3006055
  24. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):819–827. doi:10.1016/S1473-3099(16)00053-0
  25. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):225–235. doi:10.1007/s00134-020-05929-3
  26. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66–72. doi:10.4161/viru.26907
  27. Prauchner CA. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns*. 2017;43(3):471–485. doi:10.1016/j.burns.2016.09.023
  28. Gray MW, Burger G, Lang BF. The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biol*. 2001;2(6):REVIEWS1018. doi:10.1186/gb-2001-2-6-reviews1018
  29. Singh R, Sripada L, Singh R. Side effects of antibiotics during bacterial infection: mitochondria, the main target in host cell. *Mitochondrion*. 2014;16:50–54. DOI: 10.1016/j.mito.2013.10.005.
  30. Lamb R, Ozsvari B, Lisanti CL, et al. Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types: treating cancer like an infectious disease. *Oncotarget*. 2015;6(7):4569–4584. doi:10.18632/oncotarget.3174
  31. <https://www.healtheuropa.eu/michael-lisanti-antibiotics/88900/>
  32. Scatena C, Roncella M, Di Paolo A, et al. Doxycycline, an Inhibitor of Mitochondrial Biogenesis, Effectively Reduces Cancer Stem Cells (CSCs) in Early Breast Cancer Patients: A Clinical Pilot Study. *Front Oncol*. 2018;8:452. doi:10.3389/fonc.2018.00452.
  33. Tan J, Song M, Zhou M, Hu Y. Antibiotic tigecycline enhances cisplatin activity against human hepatocellular carcinoma through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative damage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;483(1):17–23. doi:10.1016/j.bbrc.2017.01.021
  34. Skrtić M, Sriskanthadevan S, Jhas B, et al. Inhibition of mitochondrial translation as a therapeutic strategy for human acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2011;20(5):674–88. doi:10.1016/j.ccr.2011.10.015.
  35. Hu B, Guo Y. Inhibition of mitochondrial translation as a therapeutic strategy for human ovarian cancer to overcome chemoresistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;509(2):373–378. doi:10.1016/j.bbrc.2018.12.127.
  36. Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, et al. Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134(13):1072–1083. doi:10.1182/blood.2018888107
  37. Xiong Y, Liu W, Huang Q, et al. Tigecycline as a dual inhibitor of retinoblastoma and angiogenesis via inducing mitochondrial dysfunctions and oxidative damage. *Sci Rep*. 2018;8(1):11747. doi:10.1038/s41598-018-29938-x
  38. <https://www.businessinsider.com/alexander-fleming-predicted-post-antibiotic-era-70-years-ago-2015-7>
  39. <https://www.statista.com/chart/3095/drug-resistant-infections/>



# Dávkovanie antibiotík – čím sa riadiť?

K. GALKOVÁ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, FN Nitra; <sup>2</sup>Katedra klinických disciplín a urgentnej medicíny, UKF Nitra

## SÚHRN

Galková K.: **Dávkovanie antibiotík – čím sa riadiť?**

Patofyziologické zmeny kriticky chorého pacienta, predovšetkým distribučný objem a clearance významne ovplyvňujú farmakokinetiku a farmakodynamiku (Pk/Pd) antibiotika.

Dáta zo štúdií ukázali, že optimalizácia dávky antibiotika je rovnako dôležitá pre úspešnú liečbu ako aj pre prevenciu vzniku rezistencie na antibiotiká. Predpokladom optimálnej dávky je dostatočná iníciačná dávka, dávkovací režim rešpektujúci charakteristiky jednotlivých skupín antibiotík a pacientov, napr. obeznych, alebo pri použití eliminačných metódik a tiež monitorovanie hladiny antibiotika v sére.

*Kľúčové slová: farmakokinetika a farmakodynamika antibiotík, iníciačná dávka, kritický pacient, sepsa*

## SUMMARY

Galková K.: **Antibiotic dosing – What is the guidance?**

Pathophysiological changes in a critically ill patient, in particular the volume of distribution and clearance, may considerably influence the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of an antibiotic. Data from studies have shown that the optimization of antibiotic dosing is equally important for both successful therapy and preventing the development of antibiotic resistance. Optimal dosing requires a sufficient loading dose, a dosing regimen taking into account characteristics of antibiotic classes and patients such as obese ones or those receiving renal replacement therapy and monitoring of serum antibiotic concentrations.

*Keywords: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antibiotics, loading dose, critical patient, sepsis*

*Klin mikrobiol inf lék 2020;26(4):122–127*

**Adresa:** MUDr. Katarína Galková, PhD., Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, FN Nitra, Špitálska 6, 949 01 Nitra, Slovenská republika, e-mail: galkova@fnnitra.sk

Došlo do redakcie: 27. 10. 2020

Schváleno k tisku: 9. 11. 2020

## Úvod

Určenie správnej dávky antibiotika pri sepe je kľúčový bod jej liečby a súčasne aj veľká výzva pre každého intenzivistu. Patofyziologické zmeny sprevádzajúce sepsu, septický šok, sú totiž natoľko veľké, že významne ovplyvňujú koncentráciu antibiotík v tkanivách. Navyše, mikroorganizmy na oddeleniach intenzívnej medicíny sa líšia od bežných oddelení. Typické pre JIS a OAIM sú multirezistentné baktérie s nízkou citlivosťou na bežne používané antibiotiká. Antibiotická liečba tak bez rešpektovania špecifík kriticky chorého môže ľahko viesť k suboptimálnej antibiotickej liečbe, a tým k jej celkovému zlyhaniu. Taká liečba, navyše, vedie k eskalácii rezistencie mikroorganizmov na antibiotiká. Práve rezistencia na antibiotiká je jedným zo zásadných momentov globálnej krízy modernej medicíny [1]. Nadužívanie a nesprávne užívanie antibiotík viedlo k nárastu vysoko rezistentných patogénov, ako sú gram-negatívne mikroorga-

mizmy produkujúce betalaktámu alebo karbapenemázu. Navyše, v minulosti relatívne dobre liečiteľné gram-negatívne baktérie *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, baktérie rodu *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, v pomerne v krátkom období dokázali zmeniť citlivosť [2].

Zdá sa, že mikroorganizmy sú stále o krok dopredu a ani vývoj stále nových antibiotík situáciu nezlepšuje. To všetko sú dôvody, aby sme racionálne využívali dostupné antibiotiká v adekvátnej dávke.

## Základné princípy farmakokinetiky a farmakodynamiky antibiotík

Výsledný benefit lieku je vždy vzájomnou interakciou medzi liekom a organizmom. Organizmus pôsobí rôznymi mechanizmami na liek tak, že ovplyvňuje jeho absorpciu,

distribúciu a elimináciu. Tieto deje sú predmetom farmakokinetiky. Farmakokinetika určuje koncentráciu liečiva na mieste účinku na receptoroch, od ktorej sa odvíjajú jeho farmakodynamické účinky. Pre vyvolanie farmakodynamických účinkov je potrebné, aby liečivo v cieľových tkanivách dosiahlo určitú koncentráciu. Tento fakt je pri liečbe antibiotikami základným momentom úspešnosti. Ten, samozrejme, závisí na množstve faktorov: na dávke, rýchlosti absorpcie, distribúcie, väzbe na bielkoviny, na lokalizácii tkanív, biotransformácii a vylučovaní lieku.

Existuje niekoľko jednoduchých farmakokinetických modelov, pomocou ktorých sa obvykle matematicky vyjadrujú časové deje distribúcie, eliminácie lieku, čo dovoľuje predvídať koncentráciu lieku v čase, od ktorej závisí účinok lieku.

Pre hodnotenie účinnosti antibiotika sa používajú tieto štandardne farmakokinetické parametre: **maximálna plazmatická koncentrácia antibiotika počas dávkovacieho intervalu ( $C_{max}$ )**, **minimálna koncentrácia ( $C_{min}$ )**, **plocha pod krivkou AUC** (AUC – Area Under Curve) (obr. 1). Uvedené parametre ovplyvňuje distribučný objem ( $V_d$ ) a clearance (CL). Práve distribučný objem a clearance spôsobujú najväčšiu variabilitu v dávkovaní antibiotík. Hlavným limitom týchto tradičných parametrov je fakt, že kvantifikujú len hladinu antibiotika v krvi, ktorá je síce predpokladom úspešnosti liečby, ale sama o sebe nestačí, lebo nezohľadňuje tzv. „**killing activity**“ antibiotika, teda potenciál na usmrtenie, alebo inhibíciu baktérie. Parametrom, ktorý zohľadňuje aj túto skutočnosť pri antibiotikách, je **minimálna inhibičná koncentrácia (MIC)**.

**Minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC)** definujeme ako najnižšiu koncentráciu antibiotika, ktorá inhibuje rast mikrobov v médiu v inkubačnom čase. Pri antibiotikách je to voľná, alebo neviazaná koncentrácia, ktorá je zodpovedná za usmrtenie baktérií [3]. Má však významné limity. Je to statická hodnota, ktorá neodráža meniace sa koncentrácie antibiotika počas dávkovacieho intervalu a tiež, čo je v klinike významné, neodráža postaantibiotický efekt. Pri hodnotení MIC v podmienkach *in vitro* sa tieto v mnohých bodoch líšia od podmienok *in vivo*. Pri hodnotení MIC *in vitro* máme stálu koncentráciu antibiotika, fyziologické pH, funkciu imunitného systému nezohľadňujeme, médium neobsahuje žiadne proteíny, často používame nedostatočné inokulum baktérií oproti podmienkam *in vivo*, kde máme variabilné inokulum variabilnú koncentráciu ATB, nekonštantné podmienky.

Výpovednejšie parametre pre hodnotenie účinnosti antibiotika dostaneme integráciou parametrov farmakokinetiky a farmakodynamiky. **Pk/Pd integrácia významne odráža vplyv patofyziológie ochorenia na antimikrobiálne koncentrácie antibiotika v krvi a tkanivách kriticky chorých.**

Základnými PK/PD parametrami sú:

**Peak /MIC (mg)** – pomer koncentrácie antibiotika a MIC, definuje koncentračnú závislosť účinnosti antibiotika.

**T > MIC (%)** – vyjadruje percentuálne čas dávkovacieho intervalu, kedy je koncentrácia antibiotika v sére vyššia ako MIC. Tento parameter definuje časovú závislosť účinnosti antibiotika.

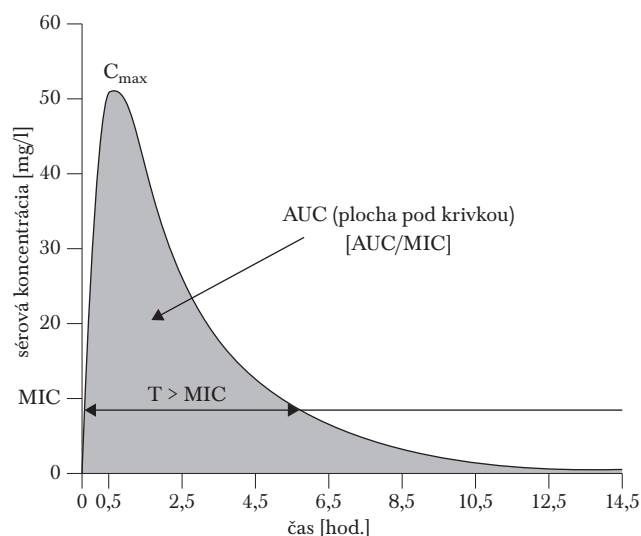
**24-h AUC/MIC** – pomer 24h celkovej dávky a MIC, definuje účinnosť ATB v závislosti na celkovej dávke za 24h.

Na základe Pk/Pd parametrov sa antibiotiká delia do troch skupín, ktoré odrážajú ich mechanizmy usmrtenia baktérií:

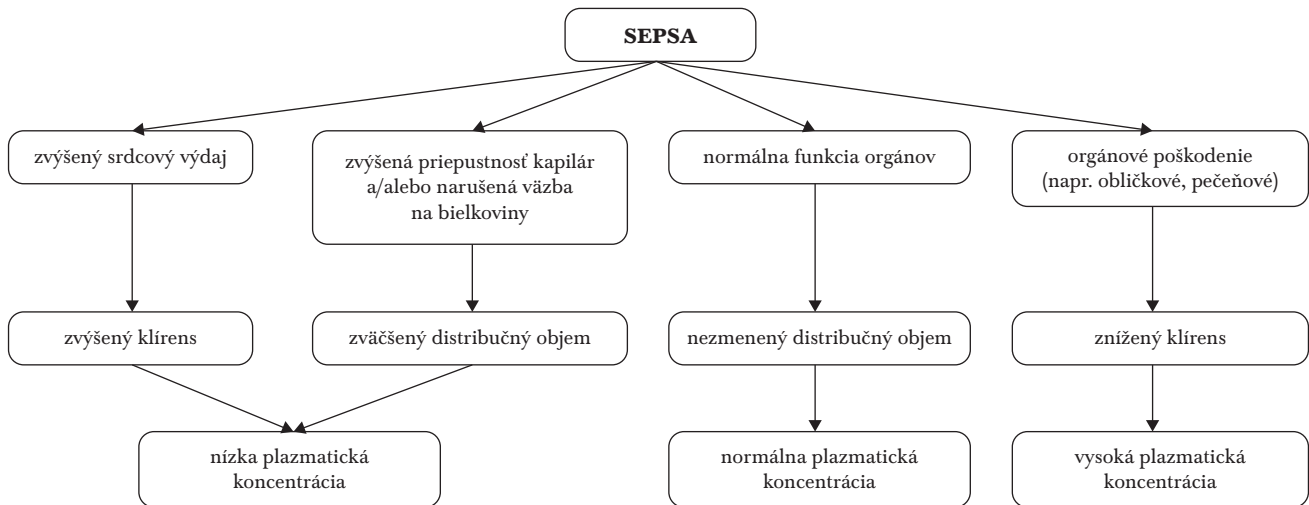
1. **Antibiotiká závislé na koncentrácii** (aminoglykozidy, fluorochinolóny). Ideálnym dávkovacím režimom je podanie maximálnej dávky, pretože parameter Peak/MIC je prediktorom účinnosti antibiotika v tejto skupine. Pre aminoglykozidy je najvýhodnejší pomer Peak/MIC najmenej 8–10, aby sa predišlo rezistencii.
2. **Antibiotiká závislé na čase** (betalaktamy, clindamycin, erythromycin, linezolid). Ideálnym dávkovacím režimom je udržať hladinu antibiotika čo najdlhšie počas dávkovacieho intervalu nad MIC. V tejto skupine parameter  $T > MIC$  najlepšie koreluje s účinnosťou. Maximum „**killing activity**“ pre betalaktamy a erythromycin sa dosahuje, ak je koncentrácia antibiotika nad MIC viac ako 70 % dávkovacieho intervalu.
3. **Antibiotiká závislé na AUC-24h/MIC** (vankomycin, tetracyklíny, azithromycin). Ideálnym dávkovacím režimom je maximalizovať celkovú dávku za 24 hodín. Pomer AUC-24h/MIC najlepšie koreluje s účinnosťou antibiotika. Pre vankomycin nevyhnutná hodnota pomeru AUC-24h/MIC pri MRSA je najmenej 400.

O tom, že dávka antibiotika pre kriticky chorých musí byť individualizovaná a personalizovaná podľa fyziologických princípov, svedčia aj výsledky prospektívnej prevalenčnej štúdie 361 pacientov, v ktorej 248 sa liečilo na infekciu a až 16 % nedosiahlo hladinu antibiotika nad MIC [4]. Zároveň táto práca jednoznačne dokazuje, že teória o jednotnej dávke (tzv. „one dose fits all“) pre kriticky chorých pacientov neplatí a tento fakt by mali vziať do úvahy manažéri zdravotnej starostlivosti na všetkých úrovniach riadenia, až po ministerstvo zdravotníctva.

Obrázok 1  
Tradičné parametre hodnotenia účinnosti ATB:  
 $C_{max}$ , MIC, AUC



Obrázok 2  
 Faktory variability sérovej hladiny ATB pri sepsu



## Čo spôsobuje variabilitu farmakokinetiky antibiotík u pacientom so sepsou?

### Hypoalbuminémia pri kriticky chorých

Významný faktor ovplyvňujúci farmakokinetiku pri sepsu je hypoalbuminémia. Albumín je v sére hlavným väzobným a transportným médiom pre antibiotiká. Pri jeho nízkej hladine síce vzniká väčší podiel voľnej frakcie antibiotika, tá však ľahšie prestupuje do tkanív a dochádza k zväčšeniu distribučného objemu, čo vedie k nedostatočnej hladine antibiotika a tiež rýchlejšej eliminácii antibiotika. Rýchla eliminácia antibiotika pri hypoalbuminémii je dôvod, prečo je na konci dávkovacieho intervalu antibiotika jeho hladina nízka (obr. 2).

### Prienik antibiotík do tkanív

Plazmatická koncentrácia antibiotika je len odhadom koncentrácie antibiotika na mieste infekcie a môže nadhodnocovať, alebo podhodnocovať aktuálnu koncentráciu antibiotika v intersticiálnej tekutine. Tento fakt je významný, pretože väčšina infekcií prebieha práve v intersticiálnom priestore. Navyše, pre sepsu typické zlyhanie mikrocirkulácie, môže zásadným spôsobom zhoršiť prienik antibiotika do interstícia [5].

### Clearance antibiotík

Vysoký srdcový výdaj vo včasnej fáze sepsy, zvýšený hepatálny a renálny krvný prietok a zvýšený clearance kreatinínu vedú k vzostupu clearance antibiotika, a tým k poklesu jeho plazmatickej koncentrácie. Opačne, hepatálna a renálna dysfunkcia v neskoršej fáze sepsy povedú k poklesu clearance antibiotika, s rizikom jeho predávkovania. Použitie extrakorporálnych eliminačných metód tiež významne ovplyvní distribučný objem antibiotík a ich clearance.

### Zmeny distribučného objemu pre antibiotiká

Adekvátna tekutinová resuscitácia s vazopresorickou podporou je pri pacientoch v septickom šoku spojená so zvýšeným intravaskulárnym a obzvlášť intersticiálnym objemom tekutiny. Nárast distribučného objemu antibiotík (Vd) je spôsobený práve touto – pre sepsu typickou – extravazáciou tekutín s ich kumuláciou treťom priestore. Uvedený mechanizmus významne zväčšuje distribučný priestor pre hydrofilné antibiotiká a vedie k poklesu ich plazmatickej koncentrácie [6].

### Rozpustnosť antibiotík vo vode

Hydrofilné antibiotiká ako betalaktamy, aminoglykozidy, glykopeptidy, lipopeptidy sú distribuované v extracelulárnom priestore a eliminované predovšetkým obličkami. Naopak, lipofilné antibiotiká ako florchinolóny, linkosamidy, makrolidy, metronidazol, tetracyklíny sú distribuované aj v intracelulárnom priestore a bežne ich eliminuje pečeň. To znamená, že ak pri pacientovi v septickom šoku s veľkým distribučným objemom použijeme hydrofilné antibiotikum, potom bude potrebná vysoká úvodná dávka antibiotika, aby sme promptne dosiahli jeho terapeutickú koncentráciu. Navyšenie úvodnej dávky môže byť až trojnásobné, v porovnaní s dávkou doporučenou v liekopise. Ak použijeme lipofilné antibiotikum, potom úprava úvodnej dávky nie je nutná. Neskôr však treba myslieť na redukciu dávky, obzvlášť pri rozvoji pečeneového zlyhávania [7].

### Farmakokinetika/farmakodynamika antibiotík a ovplyvnenie rezistencie

Vo väčšine prác je problematika minimalizácie vzniku rezistencie antibiotík na baktérie až na druhom mieste, po maximalizácii klinických a mikrobiologických účinkov.

Hypotézy, vychádzajúce z prác F. Baquera poskytujú teóriu, ako suboptimálna dávka antibiotík amplifikuje selekciu rezistentných bakteriálnych subpopulácií. Jednou z nich je hypotéza, dokladovaná štúdiou *in vitro*, ktorej základom je teória „Mutant selection window“ (obr. 3) [8,9].

Podľa nej najväčšia tvorba nových rezistentných mutantov prebieha v zóne B medzi minimálnou inhibičnou koncentráciou a tzv. MPC (mutant potencial concentration). Čím dlhšie trvá táto koncentračná zóna, tým je väčšia pre selekciu rezistentných mutantov. Aplikácia tejto teórie v praxi je v mnohých prípadoch nemožná, pretože dávky, ktoré sú nutné na dosiahnutie zóny MPC, sú väčšinou vyššie ako tie, čo sú registrované pre dané antibiotikum, alebo sú nedosiahnuteľné pre určité kombinácie patogén – antibiotikum. Najšľachetnejší kompromis, medzi zvýšeným rizikom vzniku nežiadúcich účinkov a minimalizovaním vzniku rezistencie na antibiotiká, je v klinických rozhodovaniach, zložitý.

## Špecifiká dávkovania antibiotík

### Dávkovanie betalaktamov

Betalaktamy patria do skupiny antibiotík „závislých na čase“. Niektoré štúdie ukázali, že sérové hladiny betalaktamov boli pri použití liekopisného dávkovania septickým pacientom nedostatočné, obzvlášť ak išlo o infekcie vyvolané polyrezistentnými kmeňmi *Pseudomonas aeruginosa* [10,11]. Na dosiahnutie terapeutického cieľa sa preto odporúča podávať betalaktamy vo zvýšenej dávke, frekvencii, alebo v kontinuálnej infúzii. Práve podávanie betalaktamov v kontinuálnej infúzii sa najviac používa pri kriticky chorých a opakovane boli dosiahnuté vyššie a nemeniace sa hladiny betalaktamov v porovnaní s klasickým podávaním. Celkový lepší liečebný výsledok pri kontinuálnom podávaní však nebol dosiahnutý. Zaujímavosťou je, že aj pri kontinuálnej infúzii môžu koncentrácie betalaktamov ešte stále zostať v zóne pod MIC, predovšetkým u polyrezistentných mikroorganizmov.

### Dávky pri obéznych

Distribučný priestor pri obéznych pacientoch má iné charakteristiky ako u neobéznych pacientoch. Pre **hydrofilné** antibiotiká pri obéznych je typický menší objem distribúcie, vylučovanie obličkami, nižšia penetrácia do tkanív. Obezita má malý efekt na distribučný objem pri hydrofilných antibiotikách. Na výpočet dávky sa používa ideálna telesná hmotnosť (IDW) a upravená telesná hmotnosť (ABW). Pre **lipofilné** antibiotiká pri obéznych pacientoch je typický väčší objem na distribúciu, vylučovanie pečeňou, nižšia penetrácia do tkanív. Na výpočet dávky je používaná celková telesná hmotnosť (TBW).

### Dávky pri eliminačných technikách

Mimotelové eliminačné metodiky zahŕňajú rôzne techniky: dialýzu, filtráciu, kombinovanú hemodiafiltráciu. Môžu sa poskytovať kontinuálne, alebo intermitentne. Z hľadiska tejto rôznorodosti je nevyhnutný individuálny prístup k pacientovi s tvorbou terapeutického plánu, ktorý zahŕňa časovanie, druh a parametre eliminačnej techniky spolu moni-

torovaním hladín antibiotík, aby sa zabránilo predovšetkým suboptimálnemu dávkovaniu.

Tradične, výsledky štúdií pacientov na eliminačných metódach boli extrapolované z farmakokinetickej analýzy po podaní len jednej dávky antibiotika pri populácii pacientov s renálnym zlyhaním, ktorí nie sú kriticky chorí. Väčšinou šlo o stabilný priebeh chronického renálneho zlyhania, na rozdiel od kritického pacienta s alterovanou farmakokinetikou, s akútnym, alebo chronickým zlyhaním, s meniacou sa reziduálnou funkciou [12,13].

Tieto odporúčania často viedli k poddávkovaniu pacienta. Navyše, nedostatok štandardizácie pri kontinuálnych eliminačných metódach vedie k veľkej variabilite odporúčaní [14].

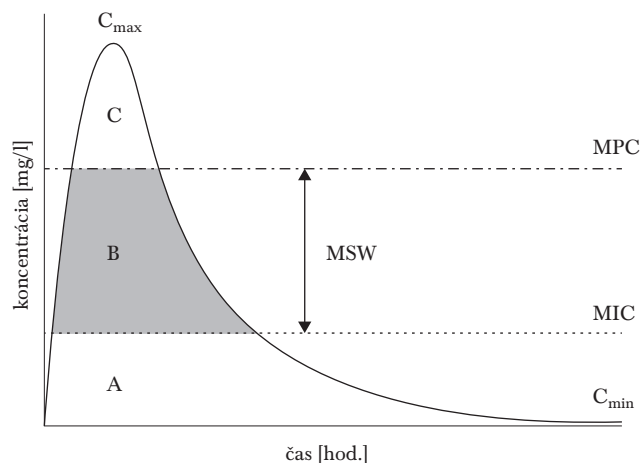
Vo všeobecnosti elimináciu ATB zvyšuje rýchlosť dialýzy a ultrafiltrátu, trvanie metodiky, vyššia permeabilita hemofiltra [15].

Účinnosť odstraňovania ATB podľa metodiky klesá v tomto poradí:

CVVHDF (continual veno-veno hemodialyso/filtration) > CVVHD (continual veno-veno hemodialysis) > CVVH (continual veno-veno hemofiltration) > PIRRT (prolonged intermittent renal replacement therapy) > IHD (intermittent hemodialysis)

Ďalšie premenné tiež môžu ovplyvniť vylučovanie ATB, a to filtre typu „high efficiency“ a „high flux“ s novými charakteristikami membrány, vrátane zvýšenie povrchu membrány, a tiež s možným odvodom aj molekúl s väčšou

Obrázok 3  
Podľa Baquero grafická ilustrácia hypotézy  
„Mutant selection Window“



V zóne A, kde nie je selekčný tlak na mikroorganizmy, neočakáva sa rast rezistentných mutantov, v zóne C rast rezistentných mutantov je potlačená. Najviac rezistentných mutantov vzniká v zóne B, ktorá sa nazýva aj MSW (mutant selection window). MIC minimálna inhibičná koncentrácia, MPC, mutant prevention concentration [8].

Tabuľka 1

Dávky vybraných antibiotík počas kontinuálnych eliminačných metód. Upravené podľa (cit. 17. Hoff)

	CVVHD a CVVHD		CVVHDF	
	1–2 l/h	3 l/h	1–2 l/h	3 l/h
Cefepim	1 g/8 h	1 g/6 h	1 g/6–8 h	1 g/6 h
Meropenem	500 mg/8 h	500 mg/8 h	500 mg/6–8 h	500 mg/6–8 h
piper/tazob	3,375 g/8 h	3,375 g/8 h	3,375 g/8 h	4,5 g/8 h
Vancomycin	20–25 mg/kg inicialne 500–750 mg/12 h monitorovanie hl.	20–25 mg/kg inicialne 500–750 mg/12 h monitorovanie hl.	20–25 mg/kg inicialne 500–750 mg/12 h monitorovanie hl.	20–25 mg/kg inicialne 500–750 mg/12 h monitorovanie hl.

molekulovou hmotnosťou, ako je napr. vancomycin [16,17] (tab. 1).

#### Iniciálna dávka antibiotík

Iniciálna dávka antibiotík je jedným z kľúčových bodov, ako čo najskôr dosiahnuť účinnú hladinu antibiotika a nepohybovať sa od začiatku na subterapeutické hladine. Vysoká empirická útočná dávka, ktorá mnohonásobne prekračuje odporúčania liekopisu s následnou deescaláciou dávky sa ukazuje, ako správny postup aj v predchádzaní rezistencie na antibiotiká [18].

#### Monitorovanie hladiny ATB

Vysoká variabilita distribučného objemu, srdcového výdaja, tekutinovej bilancie, hladiny sérového albumínu, použitie mimotelových eliminačných techník sú nepochybnými argumentami poukazujúcimi na nutnosť **monitorovania hladiny antibiotík** kriticky chorých pacientov.

Meranie koncentrácií antibiotík v sére je správnou cestou k individualizácii dávkových režimov s cieľom dosiahnuť optimálne terapeutické rozpätie tak rýchlo, ako je to možné. Terapeutické monitorovanie hladín (Therapeutic drug monitoring – TDM) maximalizuje terapeutický benefit, minimalizuje toxicitu a zlepšuje komplianciu pacienta k dávkovaciemu režimu.

#### Záver

Antibiotická liečba sa finančnou náročnosťou významne podieľa na celkových nákladoch liečby kriticky chorého pacienta. Ak má byť účinná, musí byť dávkovanie šité na mieru, rešpektujúce princípy farmakokinetiky a farmakodynamiky kriticky chorého. To vedie, vzhľadom k typickým patofyziologickým zmenám pri sepe, často k potrebe vysokých dávok drahých antibiotík, ktoré násobne prekračujú obvyklú dávku, a to bez meškania hneď na úvod liečby. Zbytočné zdržiavanie a nedostatočná dávka antibiotika významne znižuje šance na vyliečenie septického pacienta. Navyše, nízka iniciálna dávka antibiotika významne hendikepuje pacienta dosiahnuť čo najskôr, a niekedy vôbec, adekvátne terapeutické hladiny. A preto platí staré známe „**Hit fast and hit**

**hard**“, teda “aplikuj čo najvyššiu tolerovanú dávku, čo najskôr”. Práve tento prístup zahŕňa v sebe aj princíp predchádzania vzniku rezistencie baktérií na antibiotiká. A na záver argument pre vyjednávanie s manažérmi zdravotnej starostlivosti: „One dose does not fit all.“, teda ako vidieť na princípoch Pk/Pd kriticky chorých, teória o jednotnej dávke neplatí.

#### Literatúra

- Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat* 2011;14(2): 107–117.
- Livermore DM. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(4):283–294.
- Zeitlinger MA, Derendorf H, Mouton JW, et al. Protein binding: do we ever learn? *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(7): 3067–3074.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58:1072–1083.
- Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29(2):385–391. doi:10.1097/00003246-200102000-00030.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498–509. doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2
- Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient-concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3–11. doi:10.1016/j.addr.2014.07.006
- Baquero F, Negri MC. Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. *J Chemother* 1997;9(Suppl 3):29–37.
- Baquero F. Resistance to quinolones in gram-negative microorganisms: mechanisms and prevention. *Eur Urol* 1990;17 (Suppl 1):3–12.
- Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126. doi:10.1186/cc9091
- Roberts JA, Hope WW, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams for critically ill patients: unwarranted or essential? *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(5):419–420. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.01.022
- Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of

- dose for renal function. *BMJ*. 2005;331:263. doi:10.1136/bmj.38476.471088.3A
13. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, Pai MP. Renal dosing of antibiotics: are we jumping the gun? *Clin Infect Dis*. 2019;68:1596–1602. doi:10.1093/cid/ciy790
  14. Jamal JA, Mueller BA, Choi GY, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82:92–103. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.013
  15. Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens. *Crit Care Med*. 2014;42:1640–1650. doi:10.1097/CCM.0000000000000317
  16. Ronco C. The rise of expanded hemodialysis. *Blood Purif*. 2017;44:I–VIII. doi:10.1159/000476012
  17. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(1):43–55. doi:10.1177/1060028019865873
  18. Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational 2014;18(4):R148. doi:10.1186/cc13984

# Délka léčby antibiotiky – jak ji zkrátit?

M. KÁŇOVÁ<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Ostrava;

<sup>2</sup>Ústav fyziologie a patofyziologie, LF OU, Ostrava;

<sup>3</sup>Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forezních oborů, LF OU Ostrava

## SOUHRN

Káňová M.: **Délka léčby antibiotiky – jak ji zkrátit?**

Širokospektrá antibiotika účinkují proti řadě bakterií, původcům četných onemocnění. Nicméně jejich užití nezůstává bez vážných nežádoucích účinků na samotného pacienta. Bylo prokázáno, že neadekvátní antibiotická léčba zvyšuje mortalitu. Je proto důležité zkrátit dobu podávání antibiotik pouze pro boj s infekcí.

Účelem tohoto sdělení je shrnout možnosti, kontroverze a důkazy k optimalizaci antibiotické léčby u pacientů na JIP. Jaké jsou naše možnosti urychlení identifikace patogenů, zacílení terapie. Co máme k dispozici pro zúžení empiricky podávaných antibiotik či jejich vysazení. Jaké máme možnosti pro správné vedení antibiotické léčby. Deeskalace antibiotik je zásadní strategií při minimalizaci rizika neadekvátní terapie a s ní souvisejícího rozvoje bakteriálních rezistencí. Diagnostické testy a biomarkery umožní rychlou identifikaci bakteriálního původce infekce, nebo naopak při jeho vyloučení jsou oporou pro vysazení antibiotik a zkrácení léčby. Tyto nové diagnostické metody nám pomáhají zlepšit pacientův outcome.

*Klíčová slova: deeskalace antibiotik, zkrácení antibiotické terapie, biomarkery, bakteriální rezistence*

## SUMMARY

Káňová M.: **Duration of antibiotic therapy – How to shorten it?**

Broad spectrum antibiotics act against a wide range of disease-causing bacteria. However, their use may be associated with serious adverse reactions in patients. Inadequate antimicrobial treatment has been shown to increase mortality. Thus, it is essential to shorten the antibiotic treatment duration to the time necessary to fight the infection.

The objectives of this review are to summarize the available options, controversies and evidence concerning the optimization of antibiotic therapy in ICUs; the options we have to achieve faster identification of the pathogen(s), to target the therapy, to use narrower spectrum antibiotics or to discontinue empirical antimicrobial treatment; and the options that are available to manage the treatment properly. Antibiotic de-escalation is a crucial strategy to minimize the risk of inadequate therapy as well as to decrease the risk of bacterial resistance development. Rapid tests and biomarkers may help to identify or rule out bacterial infections, helping clinicians to avoid unnecessary use of antibiotics and to shorten the treatment. These more accurate novel diagnostic tools can help us to improve patient outcomes.

*Keywords: antibiotic de-escalation, treatment shortening, biomarkers, bacterial resistance*

*Klin mikrobiol inf lék 2020;26(4):128–133*

**Adresa:** MUDr. Marcela Káňová, Ph. D., Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava Poruba, e-mail: marcela.kanova@fno.cz

Došlo do redakce: 17. 10. 2020

Schváleno k tisku: 2. 11. 2020

## Úvod

Antibiotika (ATB) jsou masivně používána po celém světě, a to především v terapii kriticky nemocných pacientů. Denně jsou na ICU podávána u téměř 70 procent pacientů, ať již empiricky nebo cíleně. Zredukovat množství podávaných ATB je obtížné, neboť incidence sepse neustále narůstá a u kriticky nemocných postihuje až 25 % pacientů.

Přes veškeré postupy v diagnostice a léčbě její mortalita setrvává vysoko (u septického šoku dosahuje až 50 %). Také rozlišení infekčního a neinfekčního původu systémové zánetové reakce je nelehké [1].

Antibiotika představují dvousečnou zbraň. Mají nezastupitelnou roli v terapii sepse. Časně a správně zahájená ATB terapie je jedním z mála prokázaných terapeutických postu-

pů, které snižují mortalitu. Každá hodina zpoždění do nasazení správné ATB terapie snižuje šanci přežití septického šoku o 7,6 % a navyšuje relativní riziko úmrtí o 4 %. Rovněž u kvasinkových sepsí je včasnost správně nasazených antimykotik rozhodujícím prvkem terapie. Zahájí-li se terapie do 6 hodin, mortalita výrazně klesá (z průměrných 40 % na 11 %). Při podezření na sepsi je doporučeno co nejdříve (do 1 hodiny) zahájit terapii empiricky širokospektrými ATB. Na druhé straně nesprávně zvolená ATB terapie zhoršuje stav, prodlužuje hospitalizaci a opožděním správné léčby samozřejmě navyšuje mortalitu. Bohužel jen 50 % pacientů má zahájení empirickou ATB terapii správně [1,2]. Provokativní studie [3], srovnávající časné empirické podávání ATB s podáváním až po kultivačním potvrzení původce, udává menší mortalitu ve skupině s opožděným, za to cíleným podáváním ATB terapie (mortalita 13 % vs. 27 %). V agresivní skupině s časnou empirickou léčbou bylo nepřekvapivě vyšší procento nesprávně zvolené ATB terapie (38 % vs. 26 %, nejčastěji způsobenou vankomycin-rezistentními enterokoky VRE, kvasinkami) a terapie antibiotiky byla delší (17,7 vs. 12,5 dní). Pro možnost zkrácení délky podávání antibiotik evidentně sehrává důležitou roli nejen rychlost nasazení, ale současně i přesnost zvolené ATB terapie.

Extenzivní užívání ATB má negativní dopad na střevní mikrobiom, který vážně narušuje. Aktivuje imunitní střevní systém GALT (gut associated lymphoid tissue). ATB působí selektivním tlakem, střevo se stává „motorem sepse“. Přerůstají multirezistentní bakteriální kmeny (MDRB) s negativním ekologickým dopadem na kolonizaci a následné šíření nozokomiálních infekcí. Což se promítá i ekonomicky v nákladných antibioticích a prodlužování pobytu na JIP. A jako nepříjemný „bonus“ narůstá incidence závažných klostridiových infekcí [4].

Baktericidní ATB jsou zacílená na mitochondrie bakterií, ve kterých rozpojí elektronový řetězec, vedou k nadprodukcii kyslíkových radikálů (ROS), a tím bakterii zahubí. Ale samozřejmě neúčinkují jen čistě na mitochondrie bakteriální. Dle evoluční teorie se mitochondrie lidí vyvinuly z mitochondrií bakterií. ATB vedou k řadě nežádoucích účinků, jejichž podkladem je právě poškození mitochondrií. Mitochondriální dysfunkce vede k nefrotoxicitě, ototoxicitě, k zániku neuronů, psychiatrickým postižením. U dětí, kterým byla často podávána ATB, je zvažována role mitochondriální dysfunkce na ovlivnění metabolismu, vyšší incidence obezity [5,6,7].

Měli bychom podávat antibiotika jen k ovlivnění mitochondrií bakteriálních, ne těch lidských. Minimalizovat devastaci střevního mikrobiomu. Ukončit podávání širokospektrých ATB, nebyla-li potvrzena bakteriální infekce. Antibiotika včas deescalovat, zúžit spektrum dle prokázaného původce a zbytečně neprodužovat ATB terapii. Jejich účinek je poměrně rychlý a na doléčení využít funkční imunitní systém pacienta [8]. Podávat ATB jen tam, kde jsou indikována (tedy u bakteriálních infekcí) a jen po dobu, kdy jsou indikována. Ale to není vůbec jednoduché! U kriticky nemocných není snadná diferenciální diagnostika sepse od SIRS stavů neinfekčního původu, které klinicky dle qSOFA sepsi imitují – pooperační stavy, polytrauma, srdeční selhání, rozlišení respiračního selhání u akutní exacerbace CHOPN s nebo bez přítomnosti pneumonie. Jedním ze základních kamenů An-

tibiotik Stewardship je princip deescalace: začít širokospektré (k pokrytí všech suspektních patogenů), rychle ATB terapii zúžit (zkrátit selektivní tlak), a pokud ATB nepotřebujeme, rychle se jich zbavit [1,9].

Zde však vyvstává řada zatím ne zcela zodpovězených otázek. Jak rychle a přesně diagnostikovat původce infekce/sepse? Jak a podle čeho se řídit v deescalaci, kdy již mohou ATB vysadit? Co u infekcí rezistentními kmeny nepovede zkrácení terapie selektivně k nárůstu prevalence multirezistentních MDRB infekcí? Jak využít imunitní systém pacienta, jak ho správně monitorovat? Řada ICU pacientů je imunodeficientních (onkologičtí, hematologičtí, HIV pozitivní pacienti), iatrogeně imunosuprimovaných (kortikoidy, cytostatika). To jsou důvody, proč není deescalace široce používána, proč se „bojíme“ vysadit, či zúžit ATB, která se jeví efektivní.

Délku podávání antibiotik prakticky ovlivníme hned v jejím počátku. V úvodu nám rychlejší diagnostika umožní zrychlení nasazení cílené terapie, tím zkrátíme podávání empirické širokospektré terapie. Rychlejší cílená terapie má větší úspěšnost léčby a redukuje dobu podávání ATB. Deescalace, zúžení antibiotického spektra dle původce a jejich vysazení, nejsou-li již indikována při nepřítomnosti sepse, je rozhodujícím krokem v zefektivnění ATB terapie.

## 1 Jak zrychlit nasazení adekvátní ATB terapie?

### 1.1 Rapid testy s biomarkery

Hemokultury (BC) – zlatý standard v diagnostice sepse, mají právě z časového hlediska nevýhodu, zpoždění 24–72 hodin, a i poté ještě nemusíme znát citlivost k ATB. Velká část BC je falešně negativních (nezachycena bakteriémie v době odběru, již podaná ATB). U hemokultur hub je časové zpoždění ještě větší, houby rostou pomalu, senzitivita je pouze 50% (tedy rozpozná jen každou druhou mykotickou infekci).

Klíčovými v řešení se jeví rychlé diagnostické testy (na principu PCR, spektrometrie, magnetické rezonance), které výrazně zkracují dobu do zjištění původce. Část je založena na hemokultuře (preanalytická fáze cca 8 hodin) a následně PCR diagnostice původce (př. SeptiFast). I zde však není senzitivita ideální a metody různě zvyrazňují značení PAMPs (pathogen associated molecular pattern) na povrchu bakterie či kvasinky. Je otázkou, zda se v budoucnu tyto metody fortifikace nevyužijí k neantibiotické terapii MDRB (lýza, adsorpce). Druhou skupinou jsou metody založené na přímé identifikaci původce z plné krve, př. T2MR metoda využívá magnetické rezonance (supramagnetické částice se specificky váží na molekulární cíle-DNA, RNA bakterií a následně mění chování molekul vody v magnetickém poli a T2MR signál). Senzitivita je vysoká, zachytí 1 CFU/ml oproti 1 000 až 10 000 CFU/ml u klasické hemokultury nebo 100–1 000 CFU/ml u PCR metod, s výsledky do 4–6 hodin. Nejsou ovlivněny podáváním ATB. Pozitivem je široká možnost diagnostiky, včetně problematických ESKAPEc bakterií, 5 druhů kvasinek a 15 nejčastějších rezistencí. Na trhu se objevují různé automatické PCR metody s předdefinovanými panely (př. suspektní pozitivní hemokultura, pneumonie,



meningitida) s výsledky dostupnými v průběhu hodin (př. FilmArray), omezením je jen částečná dostupnost zjištění rezistencí. U všech zmiňovaných metod je stále ještě limitací poměrně vysoká cena [4,10–12].

Další široce využívanou možností jsou klasické hemokultury doplněné o **biomarkery**, které jsou dostupnější a cenově přijatelnější. Nejčastěji používáme procalcitonin (PCT), presepsin a u mykotických infekcí beta-D-glukan (BDG) a galaktomannan (GM).

**PCT (procalcitonin)**, prekurzor calcitoninu, je exprimován epiteliálními buňkami po stimulaci bakteriálními agens s následnou produkcí prozánětlivých cytokinů. Nejcitlivěji reaguje na Gramnegativní bakterie (G–), o něco nižších hodnot dosahuje u Grampozitivních (G+) sepsí. Naopak interferon, uvolňovaný při virové infekci, jeho produkci potlačuje. Také na setkání s mykotickým agens reaguje minimálně. V praxi se negativita PCT s pozitivním BDG využívá k diagnostice mykotických infekcí. Kinetika je vhodná k monitoraci ATB terapie. Po setkání organismu s infekčním agens je zahájena produkce v játrech za 2–4 hodiny, maxima dosahuje za 12–24 hodin,  $t_{1/2}$  eliminace 24–35 hodin. PCT je používán marker k deeskalaci ATB. Jeho použití má své limity, falešná pozitivita u SIRS, traumat, chirurgických výkonů, popálenin a falešná negativita u jaterního selhání [13,14].

**Presepsin (s-CD14)** je glykoprotein exprimovaný v membránách monocytů, makrofágů, reagující na setkání s LPS (G–) nebo peptidoglykanem (G+). Na rozdíl od PCT reagu-

je i u mykotických infekcí. V patofyziologii zánětu slouží jako kofaktor HLA receptorů v rozpoznání PAMPs (pathogen associated molecular patterns), nečeká až na produkci cytokinů. Kinetika je rychlejší, k vzestupu dochází do 1 hodiny, maxima dosahuje za 3 hodiny, což rovněž umožňuje monitoraci adekvátnosti léčby ATB. Jeho pozitivita s pozitivitou BDG se jeví přínosnější v diagnostice mykotických infekcí než kombinace pozitivního BDG s negativním PCT. V krvi se prokazuje při fagocytóze odštěpená část z CD14, tzv. s CD14 ST (presepsin). Imunofluorescenčním vyšetřením je výsledek dostupný do 15 minut. Zásadní limitací jsou falešně vyšší hodnoty u renálního selhání ve stadiu Faillure, Loss, End stage (RIFLE klasifikace) [15].

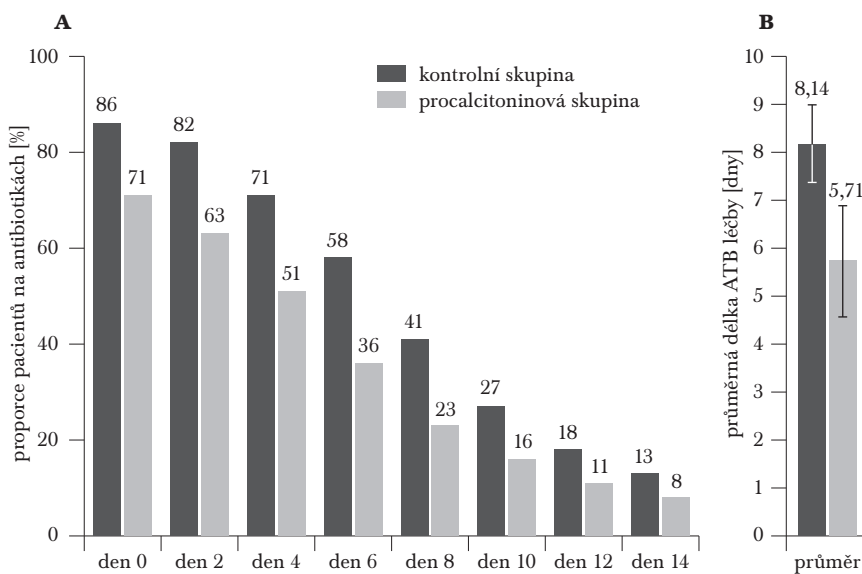
## 1.2 Jaké Cut off biomarkerů můžeme použít?

**PCT i PSEP** nejcitlivěji reagují na G–, pak G+ bakterie, PCT reaguje na mykotické infekty minimálně, na rozdíl od PSEP. V literatuře uváděné **cut off pro sepsi** u PCT 1. Pro infekci je hodnota nižší 0,25–0,5. Cut off u presepsinu je 600 pg/ml, dle nové definice sepse popisující výrazně závažnější stav s orgánovou dysfunkcí jde o hodnoty nad 1 000 [16].

Biomarkery jsou však pouze nepřímí svědkové zánětu, reakce na PAMPs infekčních organismů. Nejvyšších hodnot dosahují u Gramnegativních sepsí, ale nejsou schopny rozlišit jednotlivé patologické agens. Zatíženy jsou i možností falešných pozitiv a negativ. Reagují částečně i s DAMPs (damage associated molecular patterns). Na druhé straně rychlé krevní testy (PCR metody) prokazují přítomnost DNA mikroba v krvi (ev. sputu, moči), jsou vysoce efektivní v rychlé diagnostice infekčního agens, senzitivnější a rychlejší oproti BC. Což umožní rychlé zahájení cílené ATB terapie. Nemluvě o lepší compliance intenzivistů s hmatatelným podkladem původce septického stavu. Limitující je značná cena těchto vyšetření, stejně tak jako chybějící doporučení v jejich použití.

Vzhledem k ceně nových PCR metod ve studii srbských autorů hodnotili biomarkery PCT a PSEP odebrané v septické atace u 100 pacientů současně s hemokulturou a PCR metodou. Výsledkem byla vyšší senzitivita PCR metody oproti hemokultuře. Oba biomarkery jsou schopny predikovat pozitivní výsledek PCR s cut off hodnotou presepsinu 1 361 (AUC 0,73) a PCT 8,22 (AUC 0,75). Oba biomarkery mohou diferencovat pacienty, u kterých lze následně drahé diagnostické testy provést. Zkrátí tak dobu do podání adekvátních antibiotik, eliminují empirickou terapii. Umožní řídit ATB terapii, včetně její deeskalace. Terapii zkrátí s předpokládaným pozi-

Obrázek 1  
Vliv procalcitoninem řízené antibiotické léčby na antibiotickou expozici a délku trvání ATB léčby



Zpracováno volně podle: [18] Schuetz P, Wirz Y, Sagr R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018,18:95–107.

tivním efektem na redukcí nárůstu bakteriální rezistence s ekologickým a ekonomickým benefitem [17].

Surviving sepsis campaign doporučuje využít PCT k řízení ATB terapie. Vývoj hladin PCT umožní zkrátit trvání antibiotické terapie (slabé doporučení) a současně mohou být hladiny PCT použity při rozhodování o ukončení empirické ATB terapie, která byla zahájena pro klinické příznaky sepse, ale v dalším průběhu se vývoj takto nejví [1]. U pacientů s respiračním infektem, kteří představují skupinu pacientů, kde jsou antibiotika široce používána, umožní procalcitoninem řízená terapie jejich podávání výrazně zredukovat. Až 40 % respiračních infekcí je virového původu, procalcitoninem dobře rozlišitelná skupina, kde se ATB nenasadí. Jak vyplývá z metaanalýzy 26 studií k použití PCT k ATB stewardship (2018) u 6 708 pacientů, **PCT redukoval podávání ATB v průměru z 8,1 na 5,7 dne.** Mortalita byla ve skupině pacientů s terapií řízenou PCT nižší (9 %) oproti kontrolní (10 %), nejvíce patrný rozdíl byl ve skupině ICU pacientů s VAP (ventilátorem asociované pneumonie), 16 % vs. 12 %. PCT redukuje spotřebu ATB, snižuje nežádoucí účinky a zlepšuje přežití. PCT protokol je bezpečný, nevedl k vyššímu počtu reinfekcí (obrázek 1) [18,19].

### 1.3 Jak vypadají nejčastěji používané algoritmy procalcitoninem řízené ATB terapie?

Cut off hodnoty se poněkud liší. U pacienta přijatého pro respirační infekt zvažujeme nasazení ATB u PCT  $\geq 0,5$  ng/ml (0,25 ng/ml) pro suspektní bakteriální infekci, současně s klinickým obrazem/zobrazovacím vyšetřením. Vhodné je následně opakované vyšetření hodnot PCT. K vysazení antibiotik se používají stejné cut off hodnoty. U kriticky nemocných pacientů jsou diferenciální hodnoty PCT vyšší (bakteriální infekce velmi suspektní PCT  $\geq 1$  ng/ml, suspektní 0,5 ng/ml). Opět je rozhodující klinika, diskriminační schopnost PCT (ve studiích v letech 1996–2011) s AUC 0,85, se senzitivitou 0,75 a specificitou 0,79. Zvýšením hodnot na 1,5–2 ng/ml se zvýší senzitivita na 92 % a specificita 83 %. Vyšší hodnoty lze očekávat u G-infekcí (AUC 0,81 pro cut off 6,47). K iniciaci terapie sepse je vhodné doplnit další biomarkery (PSEP, CRP), zvláště u patogenů s nízkou virulencí (*Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii*, *koagulaza negativní Staphylococci*), kteří jsou častými původci nozokomiálních nákaz. Vyvolávají jen mírnou elevaci PCT [20]. Přesnější je PCT v deescalaci terapie dle chronologického vývoje, vysazení ATB při hodnotě PCT  $< 0,5$  ng/ml, nebo u velmi vysokých hodnot při jejich poklesu  $> 80$  % špičkových hodnot současně s klinickým zlepšením [19].

Na jedné straně narůstají poznatky podporující zkrácení trvání antibiotické terapie, omezení jejich nežádoucích účinků, toxicity, postižení mikrobiomu, výskytu clostridiových infekcí, selekčního tlaku na výskyt multirezistentních bakterií. Na straně druhé je otázkou, kam si můžeme dovolit dojít ve zkracování antibiotické terapie. Je zkrácení ATB terapie bezpečné? Je rozdíl mezi typy infekcí, skupinami pacientů?

Na tyto otázky hledala odpověď metaanalýza 19 RCT s 2 867 pacienty srovnávající kratší a delší podávání ATB u pacientů s pneumonií, močovými, intraabdominálními in-

fekcemi. Zařadila studie s přesně definovanou délkou podávání ATB, s **délkou terapie komunitní pneumonie (CAP) 3 vs. 5 dní, ventilátorem asociované pneumonie (VAP) 7 vs. 8 dní, komplikované močové infekce (UTI) 5 vs. 7 dní, intraabdominální infekce (IAI) 5 vs. 7 dní.** A zjistila, že krátká verze podávání ATB je bezpečná u pneumonií, močových a také u nekomplikovaných intraabdominálních infekcí. Zkrácení terapie nevedlo k navýšení mortality, neprokázal se rozdíl v rekurencích infekcí. Výsledky závisí na lokalizaci infekce, přístupnosti pro ATB i chirurga, délce pobytu pacienta na ICU a jeho případné kolonizaci multirezistentními kmeny, imunodeficitu [21]. Možností zkrácení ATB terapie **pooperačních intraabdominálních infekcí z 15 na 8 dní** se zabývala multicentrická studie DURAPO. Za podmínky adekvátní chirurgické drenáže je vhodné zkrátit trvání ATB terapie i u kriticky nemocných pacientů s komplikovanými nitrobřišními infekcemi (včetně MDRB infekcí). Zásadní podmínkou je správně zvolená empirická ATB terapie. Proloužování terapie ATB do 15 dní nepřináší benefit. Překvapivě však nebyl rozdíl v incidenci MDRB mezi oběma skupinami [22].

## 2 Antifungální stewardship – situace není jednodušší ani u antimykotik!

Invazivní mykotické infekce (IFI) představují až 20 % sepsí (především *Candida* spp.). Poslední 2 dekády incidence IFI roste, čímž se zvyšuje i spotřeba antimykotik, a stejně jako u ATB i zde dochází selekčním tlakem k nárůstu rezistencí non albicans kmenů (často *C. glabrata*). U imunokompromitovaných pacientů musíme počítat i s kmeny *Aspergillus* či *mukormycosis*. Vzhledem k vysoké mortalitě při opožděné terapii, která dosahuje až 60 % při odložení terapie o 24–48 hodin, je nutné při klinickém podezření na mykotickou sepsi zahájit empirickou terapii. Diagnostika je náročná. Základem je mikroskopie s omezenou výtěžností. Hemokultury u mykotických infekcí mají značné zpoždění 2–4 dny, navíc hrozí riziko falešné negativity a to až 50 %. U IFI se opět do popředí derou rychlejší metody, založené na rozpoznání sekvencí DNA – PNA FISH (fluorescence), nebo na kultivacích MALDI TOFF (matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry), nově T2MRcandida panel (MR rozpoznávající 5 hlavních druhů kandid). Tyto metody jsou však ekonomicky dosti náročné [23,24].

V klinické praxi nám opět pomáhají biomarkery. Často využívají nízký PCT a vysoké hladiny **beta-D-glukanu (BDG)**, nespecifický panfungální antigen, polysacharid buněčné stěny mikromycet, s cutt off hodnotou pro IFI  $\geq 80$  pg/ml. Jeho senzitivita je pouze 75%, musíme myslet i na falešnou pozitivitu (při léčbě krevními deriváty, betalaktamovými ATB, eliminačními metodami RRT), vhodné je jej kombinovat s dalšími biomarkery. Má však skvělou negativní predikční hodnotu, využitelnou v deescalaci antimykotické terapie [23,24]. Pozitivní PCT a PSEP jsou suspektní z bakteriální sepse, naproti tomu normální nebo jen lehce zvýšený PCT a výrazně zvýšený PSEP v kombinaci s pozitivním BDG jsou velmi suspektní z kvasinkové sepse [25–27].

Kandidémie jsou sice 2× méně časté než bakteriémie, mají však 2× vyšší mortalitu. Rychlá diagnostika má rozdu-

ující vliv na úspěšnost léčby. Empirická antimykotická terapie je nasazována velmi často a jen u malé části pacientů je mykotická infekce potvrzena. Obtížnější než u kandidémií je to právě u hlubokých nitrobřišních kandidóz (stavy po rozsáhlých operacích, pancreatitid atd.). Terapie antimykotiky má svá úskalí, jednak řadu nežádoucích účinků (nephrotoxicita, kardiotoxicita, ototoxicita atd.), četné interakce, selekční tlak na vznik rezistencí a také ekonomický dopad léčby. Optimální trvání léčby antimykotiky je stále ještě ne zcela zodpovězenou otázkou. **Většina studií deeskaluje terapii na azoly po desetidenní terapii echinokandiny. To odpovídá současným doporučením.**

Evropská doporučení pro deeskalaci ESCMID (The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) 2012 uvádí jako minimální **10denní terapii antimykotiky**. Americká doporučení IDSA (Infectious Disease Society of America) 2016 jsou progresivnější, stačí **5 dní empirické antimykotické terapie** [28,29].

Jaffal provedl retrospektivní zhodnocení deeskalace antimykotik (z echinokandinů na azoly, či vysazení terapie u nepotvrzené infekce) u 190 pacientů v období 2012–2013. Deeskalace proběhla pouze u 20 % pacientů. Z této studie byli vyloučeni neutropeničtí pacienti. Výsledky jsou však povzbudivé. Deeskalace z 13 na 6 dní antimykotické terapie nevedla k nežádoucím účinkům, nezvýšila mortalitu, délku pobytu na ICU či délku umělé plicní ventilace [30]. Bezpečnost deeskalace echinokandinů na azoly z 10 dní na 5 dní po stabilizaci stavu potvrdily i další studie. **Pětidenní terapie echinokandiny se jeví dostatečná**, s pozitivem redukce spotřeby antimykotik, s bonusem redukce toxicity, lékových interakcí a dalších nežádoucích účinků, včetně ceny terapie [31,32].

Další studie již využila k načasování deeskalace empirické antimykotické terapie hladin biomarkerů. V intervenční skupině byl měřen BDG, Mannan a Anti-mannan 0. den a 4. den, antimykotika byla vysazena, klesla-li hladina BDG pod cut off hladinu 80 pg/ml. Cut off hladiny byly stanoveny pro Mannan 125 pg/ml a pro Anti-mannan 10 UA/ml. V intervenční skupině bylo deeskalováno 54 % pacientů (29 z 54) oproti 2 % (1 pacient z 50). **Medián terapie se díky biomarkerům snížil na 4 dny** (3–13 dní), oproti 13 (12–14 dní) v kontrolní skupině, a to bez negativního vlivu na průběh terapie [33].

## Závěr

Antibiotika jsou velmi účinná léčiva, schopná „zabít“ mikroorganismy pomocí mechanismů, která však nejsou ani makroorganismům/lidem zcela bezpečná. Měli bychom se snažit používat antibiotický arsenál, jen pokud proti němu stojí infekce/seps. Zkrácení podávání antibiotik jen na dobu jejich baktericidního působení v místě infektu, zredukuje selekční tlak se vznikem multirezistentních bakteriálních a mykotických kmenů. Ušetří mikrobiotu pacienta, a tím sníží riziko vzniku clostridiových infekcí. Zredukuje oxidativní stres a rozvoj mitochondriální dysfunkce. To vše dohromady ve srovnání s neoptimálně dlouhou dobou antibiotické léčby snižuje mortalitu pacientů.

Správné podávání antibiotik jen tam, kde jsou indikována, a jen po dobu, kdy jsou indikována, by mělo být jedním z hlavních úkolů péče o (nejen) kriticky nemocné pacienty.

## Literatura

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign. International guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304–377. DOI 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589–1596.
- Hranjec T, Rosenberger L, Swenson B, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012;12(10):774–780.
- Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019;45(2):172–189.
- Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, et al. Bactericidal antibiotics induced mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells. *Sci Transl Med* 2013;5(192):192ra85.
- Stefano GB, Samuel J, Kream RM. Antibiotics may trigger mitochondrial dysfunction inducing psychiatric disorders. *Med Sci Monit* 2017;23:101–106.
- Andrade MJ, Jayaprakash Ch, Smitha B, et al. Antibiotics-induced obesity: a mitochondrial perspective. *Public Health Genomics* 2017;20:257–273.
- Akrami K, Sweeney DA, Malhotra A. Antibiotic stewardship in the intensive care unit: tools for de-escalation from the American Thoracic Society Meeting 2016. *J Thoracic Dis* 2016;(8):533–535.
- Montero JG, Ortega AE, Delgado EF. Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done? *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:193–198.
- Pilecky M, Schildberger A, Orth-Höller D, Weber V. Pathogen enrichment from human whole blood for the diagnosis of bloodstream infection: Prospects and limitations. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease* 2019;94(1):7–14.
- Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, et al. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease* 2016;84(2):159–64.
- Hamdy RF, Zaoutis T, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* 2017;8(6):658–672.
- Liu Y, Hou J, Li Q, et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systematic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus* 2016;5(1):2091.
- Brodská H, Malíčková K, Adámková V. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med* 2013;13(3):15–170.
- Káňová M, Dobiáš R, Lísková K. Presepsin v diagnostice sepse. *Vnitřní lékařství* 2019;65(7–8):497–505.
- Zanoni I, Granucci F. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front Cell Infect Microbiol* 2013;3:32.
- Mihajlovic D, Uvelin A, Draskovic B. Use of presepsin and procalcitonin for prediction of SeptiFast results in critically ill patients. *Journal of Critical Care* 2017;40:197–201.
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95–107.
- Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine* 2017;15:15.
- Albricht WC, Harbarth S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Med* 2015;41(10):1739–1751.
- Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, et al. Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: a systemic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2018;13(5):336–342.
- Montravers P, Tubach F, Lescot T, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 2018;44(3):300–310.
- HamdyRF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* 2017;8(6):658–672.
- Bassetti M, Montero JG, Caandra T, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med, research agenda*, 2017;43(9):1225–1238.

25. Dobias R, Jaworska P, Tomaskova H, et al. Diagnostic value of serum galactomannan, (1-3)-beta-D-glucan, and *Aspergillus fumigatus*-specific IgA and IgG assays for invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Mycoses* 2018;61(8):576–586.
26. Lippi G, Cervellin G. Can presepsin be used for screening invasive fungal infections? *Ann Transl Med* 2019;7(5):87.
27. Bamba Y, Moro H, Aoki N, et al. Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections. *PLoS ONE* 2018;13(10):e0206089.
28. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012:non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:19–37.
29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious disease society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:1–50.
30. Jaffal K, Poisy J, Rouze A, et al. De-escalation of antifungal treatment in critically ill patients with suspected invasive *Candida* infection: incidence, associated factors, and safety. *Ann Intensive Care* 2018;8:49.
31. Bailly S, Leroy O, Montravers P, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med* 2015;41(11):1931–1940.
32. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014;14:97.
33. Rouzé A, Loridant S, Poissy J, et al. Biomarker-based strategy for early discontinuation of empirical antifungal treatment in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017;43(11):1668–1677.

# Antibiotiky indukovaná orgánová dysfunkce u pacientů v intenzivní péči

J. CHVOJKA<sup>1,2</sup><sup>1</sup>I. interní klinika, FN a LF UK v Plzni; <sup>2</sup>Klinika anestezie resuscitace a intenzivní medicíny, FN a LF UK v Plzni

## SOUHRN

Chvojka J.: **Antibiotiky indukovaná orgánová dysfunkce u pacientů v intenzivní péči**

Cílem tohoto krátkého přehledu je upozornit na stinnou stránku antibiotické léčby u kriticky nemocných. Antibiotika jsou pro přežití pacientů s infekcí zásadní, přesto nelze opomíjet riziko orgánových dysfunkcí, které mohou potencovat. V článku jsou diskutovány jednotlivé skupiny antibiotik a jejich riziko indukce či potenciace bakteriální rezistence a dále dysfunkce jednotlivých orgánových systémů. Je zmíněna i možnost rizika mitochondriální dysfunkce.

*Klíčová slova: antibiotika, sepse, multiorgánová dysfunkce, mitochondriální dysfunkce, bakteriální rezistence*

## SUMMARY

Chvojka J.: **Antibiotic-induced organ dysfunction in intensive care patients**

The aim of this review is to point out the dark side of antibiotic treatment in critically ill patients. Although antibiotics are crucial for survival of patients with infection, the risk of organ dysfunction potentiated by them cannot be overlooked. Antibiotic classes and their influence on organ dysfunction and the development of bacterial resistance are discussed in the text. The risk of mitochondrial dysfunction is mentioned as well.

*Keywords: antibiotics, sepsis, multiple organ dysfunction syndrome, mitochondrial dysfunction, bacterial resistance*

*Klin mikrobiol inf lék 2020;26(4):134–137*

**Adresa:** MUDr. Jiří Chvojka, Ph. D., Metabolická JIP, I. interní klinika, FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, e-mail: chvojka@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 10. 10. 2020

Schváleno k tisku: 3. 11. 2020

## Úvod

Od svého klinického zavedení do praxe zachránila antibiotika bezpočet lidských životů. Před nesprávným použitím antibiotik však varoval již sám sir Alexander Fleming. Své uplatnění při léčbě infekčních onemocnění mají jak v ambulantní, tak nemocniční sféře. Není překvapením, že antibiotika patří mezi nejčastěji ordinovaná farmaka u kriticky nemocných. Více než 80 % pacientů, kteří stráví na JIP dobu delší než 48 hodin, jsou léčeni minimálně jednou třídou antibiotik [1]. Skupina kriticky nemocných je logicky z pohledu mortality nejohroženější skupinou v případě neléčené či neadekvátně léčené infekce [2]. Obecně zažitým paradigmatem mezi lékaři nejen na jednotkách intenzivní péče tak je, že přínos antibiotické léčby mnohonásobně převyšuje její rizika. Přesto nelze nevíť v potaz narůstající dů-

kazy o potencionální škodlivosti neadekvátní či příliš dlouhé antibiotické léčby [3]. Rizikovost antibiotik spočívá v jejich nežádoucích účincích, alergických a idiosynkratických reakcích, riziku sekundárních infekcí, potenciaci vzniku clostridiových infekcí, nárůstu incidence infekcí vyvolaných multirezistentními kmeny patogenů, narušení stávajících mikrobiomů střeva, dýchacích cest či kůže a také v potenciaci orgánových dysfunkcí, např. mechanismem indukce mitochondriální dysfunkce.

## Mechanismy toxicity antibiotik

Vedlejší nežádoucí účinky antibiotik mohou být přímo úměrné dávkování antibiotik, popř. jsou na dávce nezávislé a jsou projevem imunologické reakce na přítomnost anti-

biotika. Nejznámějším nežádoucím účinkem je reakce alergická na podkladě hypersenzitivity. Příkladem IgE-mediované reakce je časný rozvoj anafylaxe, bronchospazmu, angioedému či kopřivky po podání antimikrobiální látky. Mezi non-IgE-mediované reakce patří rozvoj hemolytické anémie, trombocytopenie, toxické epidermální nekrolýzy, vaskulitidy, erythema multiforme, akutní intersticiální nefritidy či sérové nemoci.

Toxicita antibiotik je vázána na jejich dávku. Je dána buď neadekvátně vysokým dávkováním, nebo omezenou fyziologickou kapacitou organismu danou látku metabolizovat a eliminovat, popř. kombinací obou výše uvedených faktorů [4].

### Neurotoxicita

Typickým příkladem toxicity antibiotik při neadekvátně vysoké dávce je neurotoxicita penicilinových antibiotik, především cefalosporinů či karbapenemů. Klinické projevy neurotoxicity u pacientů v intenzivní péči mohou být velmi široké a mohou být maskovány např. aktuální sedací či změněny za projev nemoci a akutního stavu, které pacienta do intenzivní péče přivedly. V případě encefalopatie, halucinací či rozvoje poruchy vědomí charakteru soporu či kómatu, konvulzivního epileptického stavu (CSE, convulsive status epilepticus) nebo při encefalografickém průkazu non-convulzivního stavu (NCSE, non-convulsive status epilepticus) je však vždy nutné diferenciálně diagnosticky o potenciální neurotoxicitě uvažovat a dávku případně redukovat, či zcela změnit antibiotickou třídu. Předpokládá se, že křečová aktivita je dána především interferencí antibiotik s GABA receptory [5]. Zajímavý typ neurotoxicity vyvolává metronidazol při dlouhodobém podávání, ale byly popsány případy metronidazolem-indukované neurotoxicity (MIN) i v nižších kumulativních dávkách. Klinicky se může MIN manifestovat alterovanou úrovní vědomí, poruchami řeči, křečemi a zejména mozečkovými symptomy charakteru poruch taxy a rovnováhy. Při vyšetření magnetickou rezonancí jsou pak typicky průkazné hyperintenzivní změny v T2-vážených a FLAIR sekvencích v nucleus dentatus mozečku, v mezimozku, v corpus callosum, odpovídající obrazu cytotoxického edému. Patofyziologická podstata těchto změn není dosud zcela objasněna [6]. Kromě dobře známé ototoxicity byla vzácně popsána blokáda nervosvalového přenosu po podání aminoglykosidů. Těch by se měl indikující lékař tudíž vyvarovat u pacientů s myastenii gravis.

### Kardiotoxicita

Nejlépe dokumentovanou kardiotoxicitou je prodloužení QT intervalu s následnými arytmiemi charakteru komorových tachykardií. Riziková jsou především pacienti s již přítomným proarytmogenním substrátem, koronární aterosklerózou, či minerálovými dysbalancemi, které mohou fungovat jako spouštěče potenciálně fatálních arytmií typu torsades de pointes. Typicky jsou s nejvyšším rizikem získaného syndromu dlouhého QT asociovány makrolidy, popř. některé fluorochinolony. U predisponovaných pacientů či pacientů na kombinaci léčiv zvyšující riziko dlouhého QT, je tudíž pravidelná monitorace EKG a kalkulace QT mandatorní. U pacientů s již přítomným prodlouženým QT in-

tervalem je pak na místě se výše uvedeným antibiotikům zcela vyhnout [7].

### Nefrotoxicita

Akutní poškození ledvin je jednou z nejčastějších komplikací pacientů v intenzivní péči. Navíc je zatíženo významným zvýšením mortality, a to již při elevaci plazmatického kreatininu o 22,6  $\mu\text{mol/l}$ . Bezpočet léků užívaných na jednotkách intenzivní péče s sebou nese potenciál poškodit renální funkce. Mezi mechanismy nefrotoxicity patří rozvoj intersticiální nefritidy ( $\beta$ -laktamy, rifampicin, vancomycin, fluorochinolony), snížení glomerulární filtrace (amphotericin-B), akutní tubulární nekrózy (aminoglykosidy) či obstrukce ledvinných tubulů krystaly (acyklovir). Predisponovaní jsou především pacienti s již preexistující renální dysfunkcí či při současném působení vícera nefrotoxických inzultů (hypotenze, těžká hypovolémie, kombinace nefrotoxických léčiv atd.) [8].

### Hepatotoxicita

Abnormality jaterních testů jsou mezi pacienty na jednotkách intenzivní péče velmi časté. Etiologicky bývají způsobeny obvykle přítomností šoku, hypoxie jaterní tkáně, primárně hepatobiliárním onemocněním, sepsí. Antibiotika mohou vést k laboratorní progresi jaterní dysfunkce mechanismem přímé toxicity se vznikem hepatitidy (rifampicin, potencionované aminopeniciliny) či potencionací cholestázy (potencionované aminopeniciliny, karbapenemy).

### Hematologická toxicita

Detailní popis hematologických nežádoucích účinků přesahuje možnosti článku. Obecně platí, že celá řada antibiotik může, ať již útlumem hematopoézy, či mechanismem hemolytické anémie, významně ovlivňovat hodnoty červeného krevního obrazu a v dif. dg. anémie je nutné účinek linezolidu, gancikloviru,  $\beta$ -laktamů vždy alespoň zvážit. Těžká ireverzibilní aplastická anémie po chloramfenikolu je naštěstí vzácná. Z ostatních toxicit se může klinicky a laboratorně projevit jak leukopenie ( $\beta$ -laktamy, vancomycin, trimethoprim-sulfometoxazol), tak trombocytopenie či trombocytopenie (linezolid, vancomycin).

### Antibiotika a mikrobiom

Nežádoucí působení antibiotik však může být u kriticky nemocných mnohem více komplexní. Jedním z nejčastějších důvodů přijetí do prostředí intenzivní péče je sepsa a septický šok. Tito pacienti jsou logicky nejžhavějšími kandidáty adekvátní včas zahájené antibiotické léčby. Přesto, nebo právě proto mohou být tyto pacienti "oběťmi" kolaterálních škod, které antimikrobiální léčba způsobí. S využitím metod genomiky, proteomiky, transkriptomiky a metabolomiky přibývá důkazů o významu lidského mikrobiomu pro správné fungování organismu ve zdraví i nemoci. Zaživací trakt člověka obsahuje více mikroorganismů, než je buněk v lidském těle. Tento, pro každého jedince unikátní ekosystém, neustále interaguje se svým hostitelem. Je prokázá-

no, že vyrovnaný nenarušený mikrobiom může v sepsi poskytnout ochranu před rozšířením patogenních kmenů a potencovat imunitní odpověď hostitele. Naopak narušení mikrobiomu, např. neadekvátně protražovanou antibiotickou léčbou, vede k tzv. dysbióze. Pokles diverzity a vzniklá nerovnováha mezi komenzálními a patogenními kmeny významně zvyšuje riziko systémové infekce, především nozokomiálními infekty. Navíc je usnadněn vznik a kolonizace hostitele multirezistentními bakteriemi. Zaživací trakt se tak stává další možnou branou vstupu infekčního patogenu do organismu a není překvapením, že o střevu se někdy hovoří jako o motoru orgánové dysfunkce u kriticky nemocných. Je to také důvod, proč jedna z cest hledání účinné léčby v sepsi je výzkum role a významu probiotik, synbiotik či transplantace stolice. Klinicky velmi dobře rozpoznanou a jasně definovanou nozologickou jednotkou, plynoucí ze střevní dysbiózy asociované s předchozí antibiotickou léčbou, jsou klostridiové průjmy a kolitida [9].

### Antibiotika a vznik rezistence

Celosvětově nejdiskutovanějším a nejpálčivějším tématem nežádoucího dopadu antibiotické léčby je vznik antimikrobiální rezistence. Multirezistentní kmeny kolonizují pacienty na JIP, nebo se u nich stávají přímo patogenními, především z důvodu předchozí expozice antibiotikům a jejich tlaku [10]. V podmínkách intenzivní péče je setrvalě zaznamenáván nárůst prevalence nozokomiálních infekcí, způsobených gram-negativními kmeny z rodu *Enterobacteriaceae* (ESBL pozitivní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* a další), zatímco prevalence rezistentních gram-pozitivních kmenů (methicillin rezistentní *Staphylococcus aureus*, MRSA; vancomycin-rezistentní *Enterococcus faecium*, VRE) zůstává v posledních letech přibližně stejná. Je prokázáno, že u kriticky nemocných je ztráta účinnosti základních i rezervních antibiotik s následným rozvojem nozokomiálních infekcí způsobených rezistentními kmeny spojena s horší mortalitou, s prodloužením délky hospitalizace a má svůj nezanedbatelný ekonomický dopad [11]. Drastický nárůst rezistence a s ní spojené riziko vysoké morbidity a mortality pacientů jsou důvodem, proč by antimikrobiální léčbu indikující lékař měl důsledně zvážit nejen indikaci, ale pravidla tzv. antibiotického stewardshipu, tj. optimalizovaného přístupu v zacházení s antibiotiky opírajícího se o zásady 4D: drug (antibiotikum), dávka, délka terapie a deeskalace.

### Antibiotika a mitochondriální dysfunkce

Funkce lidských mitochondrií je primárně produkce energie. Jejich role v sepsi není zcela jasně pochopená, přibývá ale důkazů o existenci tzv. mitochondriální dysfunkce, jistého druhu bioenergetického selhání na subcelulární úrovni, které by mohlo být patofyziologickým podkladem orgánového selhání septických pacientů [12]. Endosymbiotická teorie předpokládá, že mitochondrie v lidských buňkách jsou bakteriálního původu, a i jejich strukturální molekulární části si jsou velmi podobné. Ex vivo bylo prokázáno, že baktericidní antibiotika typu ampicilinu, či ciprofloxacinu významně snižovala fungování mitochondriálního dýchacího

ho řetězce pravděpodobně nadprodukcí reaktivních kyslíkových radikálů (ROS, reactive oxygen species) a tento efekt mohl být v daném experimentu zvrácen podáním antioxidantů [13]. Příkladem dopadu antimikrobiální léčby na mitochondrie by mohly být nežádoucí účinky chinolonů charakteru ruptury Achillovy šlachy, depresí či trvalého nervového poškození, jelikož ciprofloxacin signifikantně ovlivňuje a mění mitochondriální genom a v současné době po varování lékových agentur bychom podání chinolonů měli vždy velmi pečlivě zvažovat [14]. Mitochondrie mohou ovšem sehrávat roli nejen v produkci energie, ale hrají důležitou úlohu i v regulaci imunitní odpovědi a alterace energetického metabolismu leukocytů může u septických pacientů vést ke stavu zvanému imunoparalýza, kdy jsou pacienti v důsledku snížené obranyschopnosti více náchylní k nozokomiálním infekcím [15]. Skutečný klinický význam mitochondriální dysfunkce a možnosti jejího terapeutického ovlivnění zůstávají nadále předmětem intenzivního experimentálního a klinického výzkumu.

### Závěr

K nežádoucím účinkům antibiotik u pacientů v intenzivní péči může vést celá řada mechanismů, od alergických reakcí, přes narušení mikrobiomu, až po ovlivnění mitochondriální funkce. Přestože antibiotika zůstávají klíčovým pilířem antiinfekční léčby, přibývá důkazů o tom, že striktně individuální optimalizovaný přístup k podávání antimikrobiální léčby s adekvátně volenou léčivou látkou a její dávkou, s včasnou deeskalací, se zkrácením doby terapie, může snížit riziko nežádoucích účinků, a významně tak ovlivnit konečný výstup pacienta. Nadále se ukazuje, že velkým přínosem v racionální antibiotické politice u pacientů na JIP by byly širší možnosti sledování terapeutických hladin, stejně jako rychlé mikrobiologické metody k co nejčasnější identifikaci vyvolávajícího patogenu [16].

### Literatura

1. De Bus L, Gadeyne B, Steen J, et al. A complete and multifaceted overview of antibiotic use and infection diagnosis in the intensive care unit: results from a prospective four-year registration. *Critical Care*. 2018; 22:241.
2. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000;31: S131–S138.
3. Denny KJ, Cotta MO, Parker SL, et al. The use and risks of antibiotics in critically ill patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:667–678.
4. Granowitz EB, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Crit Care Clinics*. 2008;24:421–442.
5. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol*. 2005;24: 649–653.
6. Patel L, Batchala P, Almardawi R, et al. Acute metronidazole-induced neurotoxicity: update on MRI findings. *Clinical Radiology*. 2020;75: 202–208.
7. Zhiqiang KL, Jing Y, Minghui L, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(2): 295–303.
8. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):31–37.
9. Johanssen P, Mackin K, Hutton M, et al. Disruption of the gut microbiome: clostridium difficile infections and the threat of antibiotic resistance. *Genes*. 2015;6(4):1347–1360.

10. Ang H, Sun X. Risk factors for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infection in intensive care units: a meta-analysis. *Int J Nurs Pract*. 2018;24(4):e12644–e12713.
11. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, et al. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):807–815.
12. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66–72.
13. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells. *Sci Transl Med*. 2013;5:192.
14. Hangas A, Aasumets K, Kekäläinen NJ, et al. Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of Topoisomerase 2. *Nucleic Acids Research*. 2018;46(18):9625–9636.
15. Cheng S-C, Scicluna BP, Arts RJW, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol*. 2016;17(4):406–413.
16. Leone M, Roberts JA, Bassetti M, et al. Update in antibiotic therapy in intensive care unit: report from the 2019 Nimes International Symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38:647–656.



# Drug repositioning – antibiotika jako cytostatika

J. SAGAN

*Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava a LF OU*

## SOUHRN

Sagan J.: **Drug repositioning – antibiotika jako cytostatika**

Antibiotika jsou považována za jeden z nejzásadnějších objevů medicíny, který výrazným způsobem ovlivnil mortalitu infekčních onemocnění. Vzhledem ke stále častějšímu používání se v průběhu času objevují určité problémy, které vyvstávají z důvodu neindikovaného a neadekvátního podávání antibiotik. Z tohoto rezultuje nárůst rezistence k antibiotikům a také vyšší riziko vzniku vedlejších/nežádoucích účinků. V poslední době se uplatňuje využití těchto vedlejších účinků léčiv v jiné indikaci, než pro kterou jsou daná léčiva primárně určena a schválena. Takovýto proces se nazývá drug repositioning. Vzhledem k tomu, že v poslední době značně narůstá cena vývoje nových léčiv a je zde také vysoké riziko selhání v klinickém testování, snaží se farmaceutický průmysl najít uplatnění již stávajících léčivých přípravků v jiných indikacích.

*Klíčová slova: drug repositioning, antibiotika, cytostatika, nežádoucí účinky*

## SUMMARY

Sagan J.: **Drug repositioning – antibiotics as cytostatics**

Antibiotics are considered to be one of the most important discoveries of medicine, which has significantly affected the mortality due to infectious diseases. Given their increasing use, certain problems arise over time, resulting from non-indicated and inadequate administration of antibiotics. This results in increasing antibiotic resistance as well as a higher risk of side/adverse effects. Recently, these side effects of drugs have been used for indications other than those originally intended and approved. Such a process is called drug repositioning. Due to the recent increase in the cost of developing novel drugs and the high risk of failure in clinical trials, the pharmaceutical industry is trying to find new indications for existing drugs.

*Key words: drug repositioning, antibiotics, cytostatics, adverse effects*

*Klin mikrobiol inf lék 2020;26(4):138–139*

**Adresa:** MUDr. Jiří Sagan, Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava a LF OU, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, e-mail: jiri.sagan@fno.cz

Došlo do redakce: 15. 10. 2020

Schváleno k tisku: 5. 11. 2020

## Drug repositioning

Drug repositioning/repurposing/reprofiling/rediscovery/redirecting (DR) je označení procesu, kdy je možné využít vlastnosti léku jiným způsobem, než ke kterému byl primárně vyvinut a schválen. Tento proces nachází v současné době jako jedno ze svých největších uplatnění využití účinku antibiotik pro svůj cytostatický efekt. Vzhledem k tomu, že postupem času značně narůstá cena vývoje nových léčiv a je zde také vysoké riziko selhání v klinickém testování, snaží se farmaceutický průmysl najít uplatnění již stávajících léčivých přípravků v jiných indikacích.

Jedna z prvních prací, která se obsáhleji zabývala otázkou DR, byla vydána již v roce 2004 s cílem upozornit na nové využití již registrovaných léčivých přípravků v jiných indi-

kacích [1]. Jak je všeobecně známo, tak většina chemoterapeutik vykazuje výrazné nežádoucí účinky (NÚ), které mají zásadní dopad na kvalitu života onkologických pacientů. Drug repositioning se jeví právě pro tyto pacienty slibnou strategií k využití již zmíněných NÚ léčivých přípravků, které nejsou primárně určeny k léčbě onkologických onemocnění. Tyto NÚ jsou tolerovatelné z hlediska lidského zdraví a možnosti je využít u pacientů s onkologickou diagnózou [2]. Za jeden z prvních a velmi úspěšných neonkologických DR léčebně i finančně by bylo možné označit užití sildenafilu. Sildenafil, jako látka blokující fosfodiesterázu-5, byl primárně vyvinut k léčbě pacientů s anginou pectoris a hypertenzí, nicméně jeho nežádoucím účinkem byla velmi kvalitní erekce, čehož se dále využilo k tomu, že tento léci-

vý přípravek byl následně schválen pro léčbu erektilní dysfunkce [3]. Thalidomid je další z příkladů úspěšného použití původně teratogenního léčivého přípravku [4]. V průběhu času se ale zjistilo, že tato látka je ve formě dvou optických izomerů (enantiomerů), kdy jeden z nich působí teratogenně a druhý z nich lze využít jako léčivo. Mechanismus účinku thalidomidu je suprese tumor necrosis faktoru alfa, anti-tumorózní aktivita je přičítána inhibici angiogeneze [5]. V současné době se thalidomid užívá jako antileprotikum k léčbě erythema nodosum leprosum a mnohočetného myelomu [6].

### Nadužívání antibiotik

Preskripce a spotřeba antibiotik každoročně narůstá. Antibiotika jsou léčiva, která jsou v dnešní době nepostradatelná, a význam adekvátní antibiotické terapie stoupá se závažností klinického stavu [7]. Navíc jsou velmi specifická z mnoha důvodů. Je důležité si uvědomit velkou řadu aspektů při (nesprávném) používání antibiotik. Z epidemiologického hlediska je zásadní jejich dopad nejen na jedince, ale použití antibiotika u jednoho z pacientů může ovlivnit další pacienty nejen na daných odděleních, ale také v daleko širším měřítku (např. šíření ESBL a KPC kmenů bakterií). Dalším velmi důležitým aspektem je, že antibiotika jako jediná léčiva nepůsobí na buňky těla vlastní, ale naopak vůči cizím buňkám, bakteriím. I přesto, že tento mechanismus je jedinečný, má lidský organismus vývojový pozůstatek z bakterií, jenž je zakomponován v každé buňce – mitochondrie. Je popsáno velké množství prací, které dokumentují negativní účinek antibiotické terapie na funkci mitochondrií. Mitochondriální dysfunkce může vést k poškození jater, ledvin, svalů a v neposlední řadě také nervového systému [8]. Těchto nežádoucích účinků lze využít právě k léčbě onkologických onemocnění, u kterých je např. využíváno účinku na kmenové nádorové buňky různých druhů/typů tumorů [9].

### Antibiotika jako cytostatika

Největší cytostatický potenciál vykazují ta antibiotika, která působí na pochody uvnitř bakteriální buňky, tedy na syntézu proteinů (oblast 30S a 50S podjednotky ribozomu), jako např. tetracykliny, makrolidy, oxazolidinony, chloramfenikol, a také na syntézu nukleových kyselin (syntéza folátu, replikace DNA a transkripce), např. sulfonamidy, chinolony, rifampicin. Typickým zástupcem těchto antibiotik je doxycyklin, který svým působením na úrovni ribozomu vykazuje aktivitu vůči nádorovým kmenovým buňkám a vykazuje protinádorovou aktivitu, např. u rakoviny prsu [10].

Dalším příkladem je ústup od používání fluorochinolonů pro jejich četné nežádoucí účinky, jako jsou dysrytmie z prodloužení QT intervalu, riziko hypoglykémie, neuropatie a postižení CNS. Vzhledem k unikátnímu účinku na enzym gyrázu (topoizomerázu IV) je možno těchto NÚ využít při DR, kdy tato antibiotika mají proapoptický, antiproliferativní a antimetastatický potenciál [11].

### Závěr

Antibiotika jsou příslibem k dalšímu studování, zkoušení a eventuálnímu následnému klinickému použití u onkologických pacientů. Je ale nutné si uvědomit, že právě tyto nežádoucí účinky antibiotické léčby musí být vždy předpokládány nejen v době rozhodování o započetí antibiotické terapie (správná indikace), ale také v době, kdy již antibiotická léčba probíhá, a je vždy nutné denně kriticky hodnotit event. ukončení antibiotické terapie.

### Literatura

1. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(8):673–683. doi:10.1038/nrd1468
2. Turanli B, Grøtli M, Boren J, et al. Drug Repositioning for Effective Prostate Cancer Treatment. *Front Physiol.* 2018;9:500. doi:10.3389/fphys.2018.00500
3. Haltmaier HK. *Potenz aus dem Labor: Die Erektionspille VIAGRA ('Potency from the Lab: The Erection Pill Viagra')* (Rowohlt Taschenbuch Verlag GmbH, Reinbek bei Hamburg, Germany, 1998).
4. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet.* 2004;363(9423):1802–1811. doi:10.1016/S0140-6736(04)16308-3
5. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med.* 1991;173(3):699–703. doi:10.1084/jem.173.3.699
6. Bielenberg DR, D'Amore PA. Judah Folkman's contribution to the inhibition of angiogenesis. *Lymphat Res Biol.* 2008;6(3–4):203–207. doi:10.1089/lrb.2008.1016.
7. Kula R, Sklienka P, Chýlek V, et al. Současné trendy antibiotické terapie v léčbě těžké sepsy. *Klin Farmakol Farm.* 2007;21(2):74–78.
8. Will Y, Shields JE, Wallace KB. Drug-Induced Mitochondrial Toxicity in the Geriatric Population: Challenges and Future Directions. *Biology (Basel).* 2019;8(2):32. doi:10.3390/biology8020032
9. Elliott RL, Jiang XP, Baucom CC. Antibiotic overusage causes mitochondrial dysfunction which may promote tumorigenesis. *Journal of Cancer Treatment and Research.* 2017;5(4):62.
10. Scatena C, Roncella M, Di Paolo A, et al. Doxycycline, an inhibitor of mitochondrial biogenesis, effectively reduces cancer stem cells (CSCs) in early breast cancer patients: a clinical pilot study. *Frontiers in oncology.* 2018;8:452.
11. Pavliv D, Booker N. Some Antibiotics are Riskier than Others: What You Should Know about Quinolones. Available from: <http://www.center4research.org/antibiotics-riskier-others-know-quinolones/>

## Stručné pokyny pro autory

Redakce přijímá příspěvky v češtině nebo ve slovenštině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě dopisů redakci, diskuzí, zpráv a společenské rubriky jsou všechny přijaté práce recenzovány (*peer review*), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení a názoru redakce na konečnou úpravu článku je autor informován. Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře, která musí být zaslána zpět do redakce do pěti pracovních dnů.

Některé články jsou uváděny v plném znění i na internetové stránce časopisu.

Příspěvky se zasílají do redakce časopisu jednak ve formě kompletního výtisku s obrazovou dokumentací a podpisy hlavního autora, jednak v elektronické podobě na CD nebo e-mailem na adresu redakce.

Titulní list obsahuje (a) údaje pro uvedení do časopisu: název, jména autorů ve zkrácené podobě a s odkazy na pracoviště, názvy pracovišť, typ sdělení a kontaktní adresu (včetně e-mailu) korespondujícího autora, (b) celá jména autorů, (c) údaje sloužící ke komunikaci autora s redakcí: telefon, fax, rodné číslo, bankovní spojení, (d) prohlášení, že zasláný text je určen pro otisk v časopisu *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* a nebyl ani nebude jinde publikován (vyloučení duplicitních publikací), a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláního sdělení a s uveřejněním v tomto časopisu, (e) negativní prohlášení o sponzorování či střetu zájmů; v opačném případě, kdy je práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobcem apod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu apod.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena, (f) u klinických studií čestné prohlášení o schválení místní etickou komisí a (g) u pokusů na zvířatech prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat. Formulář s podpisy autora a všech spoluautorů lze doplnit i během recenzního řízení.

Každý příspěvek musí být přiřazen k některému typu sdělení a podle toho je v redakci posuzován. Musí splňovat určité obsahové a formální požadavky: musí mít předepsaný rozsah, počet literárních odkazů a odpovídající souhrn v češtině (popř. slovenštině) a angličtině (viz tabulka). Původní práce se standardně rozdělují na oddíly Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuze – Závěr a má strukturovaný abstrakt rozdělený do odstavců Cíl práce, popř. východisko – (Materiál a) metody – Výsledky – Závěr, anglicky Background nebo Objective(s) – (Material and) Methods – Results – Conclusions. Přehledový článek má volnější formu, důraz je kladen na přehlednost a aktuálnost. Jednoduššími typy příspěvků jsou krátké sdělení, dopis redakci, zpráva, recenze knihy a oznámení. Doporučený postup se otiskuje ve znění, jak byl vydán garantující odbornou společností.

Grafy, schémata, tabulky, vzorce či obrázky musí být připojeny na zvláštním listu, na rubru s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba na ně na příslušných místech uvádět odkazy. Digitální fotografie, tabulky, grafy a další ilustrace v elektronické podobě je vhodné zasílat v příloze textového souboru vždy jako samostatné dokumenty v původním formátu.

Formát bibliografických referencí je popsán a vysvětlen v podrobných pokynech, základní vzory citování literárních pramenů vyplývají z příkladů:

- Standardní článek v časopisu:  
Dlouhý P, Herold I, Kolář M, et al. Postavení linezolidu v léčbě rezistentních grampozitivních infekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2006;12(1):4–9.
- Článek v suplementu časopisu:  
Křemen st J, Stříbrná J, Pavlíková A, et al. Metody molekulární biologie v dermatovenerologické diagnostice. *Prakt Léč.* 2005;85(Suppl 1):40–2.
- Monografie (kniha):  
Wilson SJ. Blood cultures. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992.
- Kapitola v knize:  
Modr Z. Základy farmakokinetiky antibiotik. In: Vacek V, Hejzlar M (eds). Chemoterapie infekčních nemocí v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Avicenum; 1988. s. 42–52.
- Článek ve sborníku:  
Leib SL, Leppert D, Clements J, Lindberg RLP, Pfister LA, Täuber MG. Combined inhibition of tumor necrosis alpha converting enzyme and matrix metalloproteinases by BB1101 attenuates disease, mortality and brain damage in experimental bacterial meningitis (Paper 2044). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 September 26–29; San Francisco, USA. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1999.
- CD-ROM (1 CD ze sady):  
Mildvan D. (editor). AIDS (Vol. I). In: Mandell GL (editor-in-chief). Atlas of Infectious Diseases on CD-ROM [CD-ROM]. London: Electronic Press Ltd.; 1996.
- Článek z internetu:  
Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatol Online J.* 2003 Nov [cited 2004 Jan 10];9(3):4. Available from: <http://dermatology.cdlib.org/93/reviews/viral/scott.html>.

Převzaté rozsáhlejší partie textu a dokumentace musí být doloženy souhlasem autora a vydavatele původní publikace s otiskem. Sdělení nesmí porušit anonymitu pacienta.

Podrobné návody k členění textu a formální úpravě rukopisu, stejně jako některá pravopisná a názvoslovná doporučení, se nachází v úplných pokynech autorům na internetové stránce časopisu <http://kml.trios.cz/>.

Tabulka: Přehled jednotlivých typů sdělení

Typ sdělení	Obvyklý rozsah	Počet literárních odkazů	Souhrn	Recenzní řízení
původní práce	8–16 normostran	10–20 referencí	strukturovaný	2 recenzenti
přehledový článek	10–20 normostran	20–50 referencí	nestrukturovaný	2 recenzenti
krátké sdělení	3–6 normostran	3–10 referencí	nestrukturovaný	1–2 recenzenti
dopis redakci	1–5 normostran	0–5 referencí	není	neprobíhá
zpráva	1–5 normostran	obvykle nejsou	není	neprobíhá