

ANTIBIOTICKÁ LÉČBA BAKTERIÁLNÍCH ZÁNĚTŮ PLIC

Milan Kolář

Ústav mikrobiologie FNO a LF UP v Olomouci

V předloženém sdělení jsou formulovány terapeutické přístupy k pacientům s bakteriálními záněty plic v nemocničním i komunitním prostředí.

Klíčová slova: bakteriální pneumonie, antibiotická léčba.

ANTIBIOTIC THERAPY OF BACTERIAL PNEUMONIAS

The presented report formulates therapeutic approaches to patients with both hospital and community acquired bacterial pneumonia.

Key words: bacterial pneumonia, antibiotic therapy.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 97–99

Úvod

Mezi důležité infekce v komunitním i nemocničním prostředí patří bakteriální záněty plic, které nadále představují závažný medicínský problém. Z pohledu etiologického agens lze pneumonie klasifikovat na virové, bakteriální (jako samostatnou skupinu lze akceptovat mykobakteriální), mykotické, protozoární a metazoární. Některé pneumonie mohou být smíšené, např. primární virová pneumonie je komplikována patogenním působením bakterie. Dále je lze diferencovat podle dalších kritérií, přičemž z mikrobiologického hlediska má velký význam dělení na komunitní a nozokomiální pneumonie, z důvodu rozdílného spektra bakteriálních patogenů a s tím souvisejícího odlišného přístupu k antibiotické léčbě.

Cílem předloženého sdělení je charakterizovat nejčastější původce bakteriálních zánětů plic v komunitním i nemocničním prostředí, možnosti jejich diagnostiky a prezentovat přístupy k antibiotické léčbě.

Komunitní pneumonie

Komunitní pneumonie mohou být terapeutickým problémem z důvodu obtížnosti stanovit etiologické agens pouze podle průběhu onemocnění. Je zřejmé, že na základě klinických známek nelze jednoznačně stanovit, zda-li etiologickým agens je typická (např. *Streptococcus pneumoniae*) či atypická (např. chlamydie a mykoplasmat) bakterie. Ke stanovení etiologie může přispět mikrobiologické vyšetření, které potvrdí správnost použité antibiototerapie nebo při selhání léčby umožní přesnější orientaci v dalším terapeutickém postupu. V neposlední řadě znalost četnosti jednotlivých bakteriálních původců a jejich rezistence k antimikrobním přípravkům, včetně jejího vývoje, je důležitou součástí při tvorbě schémat antibiotické léčby komunitních pneumonií (1, 2).

Izolace bakteriálního původce komunitní pneumonie je v řadě případů velmi obtížná. Velmi často se poukazuje na malý záchyt kmenů *Streptococcus pneumoniae*, tento však velmi záleží na době trans-

portu. Čím je tato doba kratší, tím větší je naděje na jeho izolaci. Je nutné zdůraznit, že výtěry z horních cest dýchacích nemají pro průkaz etiologického agens žádný význam a neměly by být prováděny. K relevantním materiálům patří pouze materiály z dolních cest dýchacích, např. sputum, které je nutné v mikrobiologické laboratoři zpracovávat kvantitativní technikou. Výjimku tvoří vyšetření sputa na mykobakterie a legionely, jejichž nález svědčí o pravděpodobné etiologické roli. Důležitými mikrobiologickými postupy v diagnostice bakteriálního původce zánětu plic jsou rovněž sérologické vyšetřovací metody (u chlamydií, mykoplasmat a legionel). Chlamydiová pneumonie se většinou stanovuje na základě hladin IgA a IgM. Imunoglobuliny třídy IgM jsou identifikovány zejména u akutní primoinfekce, ale mohou přetrvávat i u chronických infekcí. Protilátky třídy IgA jsou typické spíše pro chronické záněty, reaktivace a reinfekce [3]. V případě *Mycoplasma pneumoniae* je v úvodní fázi pneumonie možné stanovit přítomnost protilátek IgM. K průkazu infekce vyvolané kmenem *Legionella sp.* se běžně používá stanovení legionelového antigenu v moči, případně nepřímý průkaz založený na signifikantním vzestupu hladin protilátek v séru v rozmezí 2–3 týdnů. V poslední době se objevily rychlé imunochromatografické metody k průkazu pneumokokového antigenu v moči. V praxi lze využít „NOW *Streptococcus pneumoniae* Test“ (Binax, Inc.,

Portland, Maine) detekující polysacharidový stěnový antigen C (4). Murdoch a kol. ve své práci, hodnotící význam uvedeného testu u pacientů s komunitní pneumonií, uvádí vysokou specifitu a 80% senzitivitu při použití pozitivní kultivace *Streptococcus pneumoniae* z krve jako standardu (5). Domínguez a kol. detekovali u pacientů s pneumokokovou pneumonií antigen v moči v 82% případů s pozitivní bakteriemií a u 78% bez přítomnosti *Streptococcus pneumoniae* v krvi (6).

Spektrum jednotlivých bakteriálních patogenů je, mimo jiné, podmíněno i věkem pacientů. K nejvýznamnějším bakteriálním původcům dětských pneumonií patří *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae* (hlavně u dětí nad 5 let) (7, 8). U dospělých pacientů prevládají spíše kmeny *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae* (7–9). Přehled nejčastějších bakteriálních původců komunitních pneumonií je uveden v tabulce 1. U pacientů s negativním průkazem bakteriálního původce lze předpokládat za etiologické agens spíše kmeny *Streptococcus pneumoniae* (10).

Částečně problematická zůstává iniciální antibiotická léčba z důvodu otázky, zda-li má být účinná současně na typické i atypické patogeny, nebo je-li dostačující účinek zaměřený na kmeny *Streptococcus pneumoniae*. Lze doporučit za lék

Tabulka 1. Nejčastější bakteriální původci komunitních pneumonií

komunitní pneumonie	nejčastější bakteriální etiologická agens
pneumonie vyvolané typickými bakteriemi	s vyšší četností <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (především u dětí) s nižší četností <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> jiné enterobakterie u dospělých pacientů
pneumonie vyvolané atypickými bakteriemi	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Legionella sp.</i>

první volby amoxicilin, ale při jeho terapeutickém selhání je pak nutné zvážit případnou etiologickou roli atypických bakterií a změnit léčbu na tetracyklin či makrolid. Je vhodné v této souvislosti upozornit, že změna amoxicilinu na kombinovaný aminopenicilin (amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam) není ve většině případů oprávněná, protože s možnou výjimkou u kmenů *Haemophilus influenzae* není selhání léčby způsobeno produkcí beta-laktamázy inaktivujících účinek amoxicilinu.

Zvláštní skupinou jsou však těžce probíhající pneumonie vyžadující hospitalizaci. Na základě výsledků multicentrické studie Kolka a kol. byly jako původci komunitních pneumonií, vyžadujících hospitalizaci, identifikovány atypické bakterie (chlamydie, mykoplasmata) ve 46 % a typické bakterie (především *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Klebsiella pneumoniae*) ve 23 % (11). V těchto případech lze považovat za adekvátní léčbu kombinaci aminopenicilinu (ampicilinu v případě parenterální aplikace) s makrolidem (především klaritromycinem či azitromycinem). Možný přístup k léčbě komunitní pneumonie je uveden v tabulce 2, je však nutné zdůraznit, že vždy je nutné posoudit konkrétní situaci.

Nozokomiální pneumonie

Infekce respiračního traktu patří, spolu s močovými infekcemi, mezi nejčastější nozokomiální infekce. Emmerson uvádí, že infekce dýchacích cest podmíněné pobytem ve zdravotnickém zařízení, představují 25 % všech nozokomiálních infekcí (12). Bakteriální etiologie je ovlivněna řadou faktorů, jako jsou závažnost základního onemocnění, věk pacienta, užití diagnostické metody atd. Za významný rizikový faktor je považována i nevhodná nebo zbytečná antibiotická léčba (13). V etiopatogenezi se uplatňuje široké spektrum bakteriálních patogenů, jako jsou enterobakterie (nejčastěji *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, případně i *Streptococcus pneumoniae* a další. U pacientů v bezvědomí a po aspiraci je třeba počítat s účastí anaerobních bakterií (např. *Bacteroides sp.*, *Peptostreptococcus sp.*). Výrazný vliv má epidemiologická situace konkrétního oddělení, zejména u pacientů na ventilační podpoře. Frekvence výskytu bakteriálních původců ventilátorové pneumonie je podmíněna, mimo jiných faktorů, i délkou mechanické ventilace pacienta. Z tohoto hlediska lze definovat ventilátorovou pneumonii časnou (vzniká do 4 dnů) a pozdní (vzniká od 5. dne). U časných forem se uplatňují jako původci spíše bakterie z primární bakteriální mikrobioty a tedy i citlivější, u pozdních forem převažují spíše bakterie sekundárně kolonizující pacienta a tedy s vyšší mírou rezistence (8, 9, 13, 14).

Tabulka 2. Možnosti antibiotické léčby bakteriálních zánětů plic v komunitě

typ infekce	antibiotická léčba	
	I. volba	II. volba
komunitní pneumonie	amoxicilin	makrolid (např. klaritromycin, azitromycin) doxycyklin
komunitní pneumonie s předpokládanou etiologickou rolí atypických bakterií	doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let) makrolidy	makrolid (při nesnášenlivosti doxycyklinu)
komunitní pneumonie vyžadující hospitalizaci	ampicilin + klaritromycin ampicilin + azitromycin	fluorochinolon (např. ciprofloxacin) + makrolid

Tabulka 3. Možnosti antibiotické léčby bakteriálních zánětů plic v nemocničním prostředí

typ infekce	antibiotická léčba	
	I. volba	II. volba
nozokomiální pneumonie	amoxicilin/kys. klavulanová (event. + gentamicin) ampicilin/sulbaktam (event. + gentamicin) ceftazidim (event. + gentamicin)	piperacilin/tazobaktam (event. + gentamicin) cefoperazon/sulbaktam (event. + gentamicin) meropenem (event. + gentamicin) imipenem (event. + gentamicin) ciprofloxacin/ofloxacin + ceftazidim
pneumonie související s aspirací	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin ampicilin/sulbaktam + gentamicin gentamicin + metronidazol (event. + klindamycin)	piperacilin/tazobaktam + gentamicin meropenem + gentamicin imipenem + gentamicin cefoperazon/sulbaktam + gentamicin
legionelová pneumonie	klaritromycin + rifampicin azitromycin + rifampicin	klaritromycin + rifampicin + ciprofloxacin/ofloxacin azitromycin + rifampicin + ciprofloxacin/ofloxacin
ventilátorová pneumonie časná	amoxicilin/kys. klavulanová ampicilin/sulbaktam cefuroxim	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin ampicilin/sulbaktam + gentamicin cefuroxim + gentamicin
ventilátorová pneumonie pozdní	piperacilin/tazobaktam cefoperazon/sulbaktam meropenem imipenem	piperacilin/tazobaktam + gentamicin cefoperazon/sulbaktam + gentamicin meropenem + gentamicin imipenem + gentamicin ciprofloxacin/ofloxacin + ceftazidim

Antibiotická léčba nozokomiálních pneumonií je podmíněna typem onemocnění a celkovým stavem pacienta. Nelze tedy jednoznačně definovat optimální univerzální schéma, které by vyhovovalo ve všech případech. Aplikace antimikrobních přípravků je zpočátku necílená, bez konkrétní znalosti etiologického agens a jeho citlivosti. Důležitou součástí komplexní terapie pacientů s těmito infekcemi je, mimo jiné, i včas zahájený antibiotický režim, a proto není možné čekat na výsledek mikrobiologického kultivačního vyšetření. Přesto lze zvolit na základě znalosti výskytu bakteriálních patogenů v příslušném zdravotnickém zařízení a na jednotlivých nemocničních odděleních, včetně rezistence a jejího vývoje, optimální schéma iniciační antibioterapie. Velmi důležitý je poznatek, že důsledná rozvaha a racionální výběr antibiotické léčby může mít pozitivní vliv na přežití

pacienta. Luna a kol. ve své studii, charakterizující vliv antibiotické léčby na mortalitu pacientů s ventilátorovou pneumonií, uvádějí 38% mortalitu v případně adekvátní antibioterapie a 91% u nevhodně zvolené léčby (14). Z uvedeného je zřejmý význam adekvátní antibiotické léčby, která má však regionální charakter a je podmíněna příslušnými výsledky četnosti jednotlivých bakteriálních původců a jejich rezistencí k antimikrobním přípravkům. V tabulce 3 jsou uvedeny některé možné přístupy k antibiotické léčbě, které však nelze považovat za jediné možné.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM6198959205.

doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie LF UP a FNO
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: kolar@fnol.cz

Literatura

- Kolář M, Urbánek K, Čekanová L. Podklady pro racionální antibiotickou léčbu komunitních bakteriálních infekcí. Klin Farmakol Farmac 2003; 17: 22–24.
- Urbášková P. Trendy rezistence na antibiotika u některých původců komunitních infekcí v ČR. Pediatr Prax 2000; 1: 105–107.
- Hejnar P, Krátká J. Výskyt chlamydiových protilátek u pacientů Fakultní nemocnice v Olomouci a význam detekce IgM pro diagnostiku aktivních infekcí. Klin Mikrobiol Inf Lek 1999; 5: 163–165.

4. Skov Sørensen UB, Henrichsen J. Cross-reactions between pneumococci and other streptococci due to C polysaccharide and F antigen. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1854–1859.
5. Murdoch DR, Laing RTR, Mills GD, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3495–3498.
6. Domínguez J, Galí N, Blanco S, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243–249.
7. Kolář M, Mikušková E, Vágnerová I, Hanáková S. Frekvence bakteriálních patogenů a jejich rezistence k antimikrobním preparátům na Dětské klinice FN v Olomouci. *Čes Slov Ped* 1999; 54: 425–430.
8. Kolek V. *Pneumonie – diagnostika a léčba*. Triton, Praha 2003.
9. Lochmann O. *Základy antimikrobní terapie*. Triton, Praha 1999.
10. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106: 385–390.
11. Kolek V, Fila L, Fojtů H, et al. Pneumonie vyžadující hospitalizaci: Výsledky dvouleté multicentrické studie v České republice. *Intern Med Prax* 2002; 4: 347–352.
12. Emmerson AM. The impact of surveys on hospital infections. *J Hosp Infect* 1995; 30: 421–440.
13. Kolář M, Láta T, Čermák P. *Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby*. Trios, Praha 2002.
14. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676–685.