

# Spotřeba antibiotik a antimykotik u těžce popálených pacientů vyžadujících intenzivní péči

Břetislav Lipový<sup>1,2</sup>, Hana Řihová<sup>1</sup>, Jiří Jarkovský<sup>3</sup>, Tomáš Kempný<sup>1</sup>, Pavel Brychta<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno

<sup>3</sup>Institut biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity Brno

Infekční komplikace dnes představují závažný medicínský a ekonomický problém nejen u těžce popálených pacientů, ale i u pacientů v intenzivní péči obecně. V posledním desetiletí dochází k dramatickému nárůstu počtu rezistentních mikroorganismů. Z tohoto pohledu představuje optimální zvládnutí antimikrobiální politiky jeden z nejpálčivějších problémů současné intenzivní péče o těžce a kriticky popálené pacienty. V následujícím článku prezentujeme výsledky evropské studie zaměřené na spotřebu jednotlivých antimikrobiálních preparátů, které mohou být zároveň ukazatelem rezistence jednotlivých mikroorganismů.

**Klíčová slova:** popáleniny, antibiotika, antimykotika.

## Consumption of antibiotics and antifungals in patients with severe burns requiring intensive care

Infectious complications currently represent a serious medical and economic issue not only in severely burnt patients, but also in those in intensive care in general. In the past decade, there has been a dramatic increase in the number of resistant microorganisms. In this respect, an optimal handling of antimicrobial policy poses one of the most pressing problems in current intensive care of severely and critically burnt patients. The article presents the results of a European study focused on the consumption of individual antimicrobial agents that can also serve as an indicator of resistance of particular microorganisms.

**Key words:** burns, antibiotics, antifungals.

## Úvod

Infekční komplikace dnes představují závažný medicínský a ekonomický problém nejen u těžce popálených pacientů, ale i u pacientů v intenzivní péči obecně. V posledním desetiletí dochází k dramatickému nárůstu počtu rezistentních mikroorganismů (1). Farmaceutické firmy zdaleka nestačí tomuto trendu a selhávají v dodávce nových antimikrobiálních preparátů. Jedná se o situaci, která je čistě z ekonomického pohledu pro farmaceutické firmy velmi ztrátová a demotivující, protože mikroorganismy velmi záhy naleznou účinnou cestu rezistence i proti nově vytvořenému farmaku. Proto dochází většinou k drobným kosmetickým úpravám stávajících molekul a zavedení nového preparátu či nové antimikrobiální skupiny farmak do klinické praxe je zcela ojedinělé.

Těžce popálení pacienti jsou každodenně konfrontováni s řadou PPM (potenciálně patogenní mikroorganismy) (2). Proto dnes patří prevence a terapie infekčních komplikací v průběhu léčby termického traumatu k největším výzvám pro všechny popáleninové týmy na celém světě. Z pohledu rozvoje infekčních komplikací patří pacienti s vážnou nebo kritickou popáleninou k nejohroženější skupině vůbec. Nekrotická tkáň, vznikající v důsledku popálení, představuje excelentní růstové médium nejen pro bakterie, ale také pro kvasinky a plísňe (3).

U pacientů s vážným popálením často dochází ke specifické formě imunoparalýzy až imu-

nosuprese, jejichž závažnost určuje zejména velikost primárního stresu.

Všechny výše uvedené faktory umožňují dát rovnítko mezi úspěšností terapie těžkého popálení a úspěšností v antimikrobiální terapii konkrétního pacienta.

## Materiál a metodika

Dne 26. 10. 2011 byla provedena jednodenní prevalenční studie v jednotlivých evropských popáleninových centrech zaměřená na problematiku spotřeby antibiotik a antimykotik u popálených pacientů vyžadujících intenzivní péči. Před zahájením samotné studie bylo nutno projednat tento projekt na zasedání EBA (Evropská popáleninová asociace). Po přípravě a prezentaci jednotlivých podkladů byl tento projekt jednomyslně schválen vědeckou radou EBA. Celkem bylo v databázi vybráno 87 center jak v západní, tak i ve východní Evropě. Kladně na žádost zapojit se do dotazníkové akce reagovalo 27 center z Belgie, Německa, Francie, Itálie, Švýcarska, Norska, Estonska, Rumunska, Bulharska, České republiky, Slovenska a Portugalska. Sběr dat byl prováděn pomocí elektronického formuláře a organizace samotného projektu se ujala Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno. Do studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří byli hospitalizováni s termickým traumatem na jednotce intenzivní péče. Vzhledem k absenci jednoznačných doporučení EBA pro diagnostiku jednotlivých infekčních

Klin Farmakol Farm 2015; 29(1): 5–7

komplikací u pacientů s termickým traumatem, byla použita obdobná doporučení formulovaná ABA (Americká popáleninová asociace) (4). Získaná data byla statisticky zpracována.

## Výsledky

Celkem bylo do studie zařazeno 27 popáleninových center z 12 zemí Evropy. Ze 134 pacientů bylo 44 žen (32,8%) a poměr mužů a žen byl (M:F = 2,65:1). Průměrný věk pacientů v souboru byl 40,39 let (SD ± 22,17). Nejmladší pacient měl 1 rok, nejstarší 83 let. Ve studii bylo také 20 dětí (14,9%) ve věku 0–19 let. Průměrný rozsah popálené plochy u pacientů v souboru byl 30,49% TBSA (SD ± 20,14). Nejvyšší počet pacientů byl hospitalizován s rozsahem 11–20% TBSA (total body surface area – celkový rozsah tělesného povrchu) (celkem 43 pacientů, tj. 32,1%) a poté 21–30% TBSA (25 pacientů, tj. 18,7%). Inhalační trauma bylo zjištěno u 41 pacientů (30,6%).

Antibiotika jsou dnes nepostradatelnou součástí komplexní péče o pacienty s termickým traumatem. Ve sledovaném souboru bylo celkem 74 pacientů (55,2%), kteří v den provedeného šetření užívali antibiotika a 23 pacientů (17,2%), kteří užívali antimykotika. 28 pacientů (20,9%) užívalo kombinaci více antibiotik a 20 pacientů (14,9%) mělo v antimikrobiální terapii kombinaci antibiotik a antimykotik. V tabulce 1 jsou znázorněny detailnější infor-

**Tabulka 1.** Počet pacientů užívajících jednotlivé či kombinace antimikrobiálních preparátů

|                            | Protiinfekční léčba<br>(N = 134) |
|----------------------------|----------------------------------|
| Antimykotika               | 23 (17,2 %)                      |
| Antibiotika                | 74 (55,2 %)                      |
| ■ Dvoukombinace atb.       | 19 (14,2 %)                      |
| ■ Trojkomboinace atb.      | 7 (5,2 %)                        |
| ■ Čtyřkomboinace atb.      | 2 (1,5 %)                        |
| Antibiotika i Antimykotika | 20 (14,9 %)                      |

mace o počtu pacientů užívajících jednotlivé či kombinované antimikrobiální preparáty.

U skupiny sledovaných pacientů byla nejčastěji používána betalaktamová antibiotika. Dominance byla zaznamenána u aminopenicilinů, celkem 25 pacientů, a karbapenemů – 15 pacientů. Cefalosporiny byly použity u 9 pacientů, ve všech případech šlo s cefalosporiny III. nebo IV. generace.

Druhou nejčastěji používanou skupinou antibiotik byly glykopeptidy, u celkem 15 pacientů (14 pacientů užívalo vankomycin, 1 pacient medikoval teikoplanin). Z 8 pacientů, kteří patří do skupiny s léčbou aminoglykosidy, užívalo 6 pacientů amikacin a 2 pacienti gentamicin. 6 pacientů v souboru bylo léčeno parenterálními polymyxiny (kolistinem). U 4 pacientů byl použit daptomycin, ovšem všichni pacienti byli léčeni v Itálii. Zastoupení jednotlivých skupin antibiotik a chemoterapeutik je znázorněn v grafu 1.

Z pohledu antimykotik byly nejčastěji používané azoly I. generace (výhradně flukonazol) u 20 pacientů (80,0 %), u dvou pacientů byla v den provedené studie zaznamenána medikace azolu II. generace. V obou případech se jednalo o vorikonazol. Tři pacienti ve studii byli léčeni echinokandinem (anidulafungin). Dva pacienti měli ve sledovaný den zaznamenánu deeskalaci z echinokandinů k azolům 1. generace. Poměr zastoupení jednotlivých antimykotik u sledované skupiny pacientů je znázorněn v grafu 2.

Ve sledované skupině pacientů jsme se také zaměřili na rizikové faktory pro použití antimikro-

biálních preparátů, ať již v monoterapii, nebo v kombinované terapii. Ve všech kategoriích vyšel jako statisticky signifikantní rozdíl v použití nebo nepoužití antimikrobiálních preparátů rozsah samotné popálené plochy. Naopak přítomnost hlubokého popálení nebylo v žádné ze sledovaných kategorií statisticky významné. Detailní popis jednotlivých kategorií je znázorněn v tabulce 2.

## Diskuze

Užívání antimikrobiálních preparátů, ať již v lokálním, nebo systémovém podání, je dnes naprosto esenciálním prvkem v komplexním přístupu k těžce nebo kriticky popáleným pacientům. V souvislosti se zvýšenou spotřebou antimikrobiálních preparátů je dnes stále aktuálnější téma nárůstu rezistence potenciálně patogenních mikroorganismů (5, 6). Řada z prací, které poukazují na tuto skutečnost, je pouze monocentrická, což limituje prezentované výsledky tím, že antibioticko-antimykotická strategie je vedena jedním týmem kliniků a mikrobiologů.

Nejčastěji v souvislosti s užíváním antibiotik jsou prezentována data o nárůstu rezistence „nejúspěšnějších“ potenciálně patogenních mikroorganismů, tedy *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus*.

Komplexní shrnutí efektivity jednotlivých antibiotik k selekci rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* podává tuniská skupina pod vedením Messadima (7). Za nárůstem rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* je zejména častější použití cefalosporinů III. generace (ceftazidim), amikacinu a ciprofloxacinu.

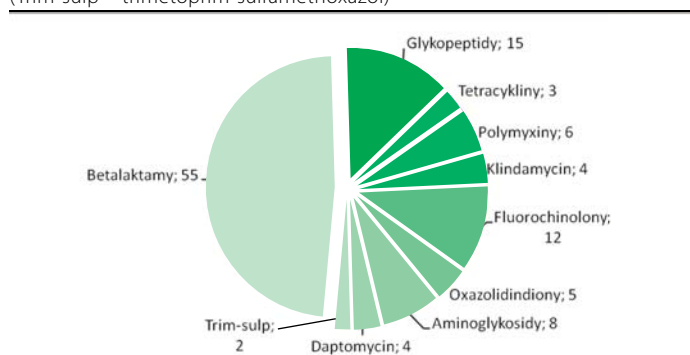
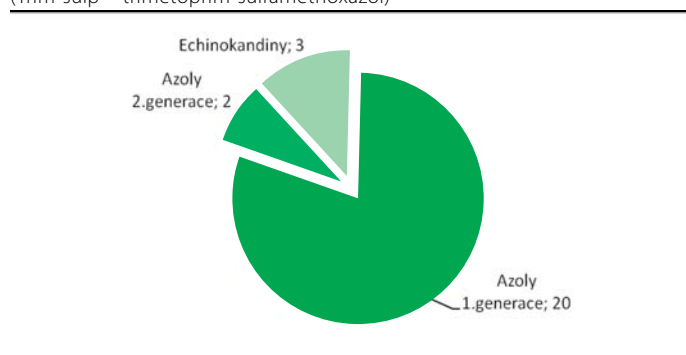
Podobně velmi dobře jsou také prezentovaná data z České republiky, byť se primárně netýkají pacientů s kritickým popálením. V práci profesora Koláře a kolektivu je v průběhu období 2008–2013 zaznamenáván nárůst počtu rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* právě v souvislosti s používáním antibiotik (8). Totožný trend je také publikován v datech z naší

kliniky (6). Dnes již nejsou výjimkou multirezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, které jsou citlivé pouze ke kolistinu (9). Z výsledků naší studie vyplývá, že kolistin ve sledovaný den užívalo celkem 6 pacientů, což není zanedbatelné číslo. Zároveň je nutno podotknout, že se jedná o celkem alarmující data, která svědčí o nárůstu rezistence nejen u kmenů *Pseudomonas aeruginosa*, ale také *Klebsiella pneumoniae*.

Ve studii jsme prokázali jednoznačný vliv rozsahu popálení na zvýšenou spotřebu antibiotik, kombinace antibiotik, antimykotik i kombinovanou terapii antibiotik a antimykotik. Medián rozsahu popálení u pacientů užívajících antibiotika byl 32,5 % TBSA a u pacientů, kteří nemedikovali antibiotika, byl medián rozsahu 17,0 % TBSA ( $p < 0,001$ ). Rozdíl byl zaznamenán také při spotřebě antimykotik. Pacienti užívající antimykotika měli medián rozsahu popálení 54,0 % TBSA a pacienti bez antimykotik 20,0 % ( $p < 0,001$ ).

Na rozdíl od rozsahu popálení nebyl v žádné ze sledovaných kategorií nalezen statisticky významný rozdíl podávání antibiotik či antimykotik u pacientů s hlubokým popálením a u pacientů s popálením povrchním. Je pochopitelné, že přítomnost infekce je důležitým faktorem pro podávání antimikrobiálních preparátů. Přesto překvapí, že 24 pacientů (26,1 %) s prokázanou bakteriální infekcí neužívalo antibiotika. Naproti tomu 6 pacientů (14,3 %) bez bakteriální infekce užívalo antibiotika.

Nejčastější skupinou antibiotik, které byly použity u sledovaných pacientů v souboru, jsou betalaktamy. Tato skutečnost, vzhledem k jejich četnosti použití i u jiných pacientů v intenzivní péči nepřekvapí, přesto bych chtěl podotknout, že jejich použití u popálených pacientů je také široce diskutováno z pohledu profylaktického podání. Osobně nejsem skalním zastáncem profylaktického podávání antibiotik u popálených pacientů, přesto akceptuji argumentace obhájců, zvláště pokud se jedná o indikaci u pa-

**Graf 1.** Zastoupení jednotlivých skupin antibiotik a chemoterapeutik u sledované skupiny pacientů (počet pacientů užívajících antimikrobiální preparát) (Trim-sulp – trimetoprim-sulfamethoxazol)**Graf 2.** Zastoupení jednotlivých skupin antibiotik a chemoterapeutik u sledované skupiny pacientů (počet pacientů užívajících antimikrobiální preparát) (Trim-sulp – trimetoprim-sulfamethoxazol)

cientů s mnohočetnými rizikovými faktory nebo pacientů s inhalačním traumatem. Odpůrci profylaktického podávání antibiotik používají právě data poukazující na narůstající incidenci rezistentních kmenů potenciálně patogenních mikroorganismů. Obecně je ale hlavní limitací málo dat v evidenci pro racionalizaci použití profylaktického nebo preemptivního podávání antimikrobiálních preparátů. Antibiotická profylaxe redukuje bakteriemi a následnou diseminaci bakterií k jednotlivým orgánům. Podobně jako jiní kriticky nemocní pacienti, jsou i popálení pacienti ohroženi bakteriální translokací ze střeva, které je významným zdrojem nejen bakterií, ale také i mikromycet. Perioperační podávání antibiotik redukuje rozvoj infekce v oblasti popálené plochy, ale nemá zásadní vliv na mortalitu (10, 11).

Rizikové faktory pro lokální i invazivní infekci v oblasti popálené plochy jsou totožné. Jde o hluboké popálení, rozsah popálené plochy nad 20% TBSA (total body surface area/celková plocha povrchu těla), lokalizace popálení, komorbidity, oddálení adekvátní terapie (celkové i lokální), patogenita vyvolávajícího mikroorganismu a věk (12).

Rozvoj infekce v oblasti akutní rány (popálené plochy) vede vždy ke zpomalení fázového postupu v hojení rány, což má za následek zvýšenou úmrtnost a také prodloužování délky hospitalizace, která vede k nárůstu ekonomických nákladů na léčbu.

Dalším, výrazným rizikovým faktorem je inhalační trauma, při kterém dochází ke ztrátě bariéry v oblasti horních i dolních dýchacích cest. Liodaki a kol. prezentují data, která jednoznačně deklarují benefit profylaktického podávání antibiotik, který se projevuje na redukcii mortality u skupiny pacientů s inhalačním traumatem (13).

## Závěr

Antibiotika a antitymotika mají nezastupitelnou úlohu v komplexním přístupu k pacientům s termickým traumatem. Z výsledků je patrné, že použití antimikrobiálních preparátů je velmi frekventní, přesto je redukce a regulace jejich spotřeby v běžné klinické praxi téměř nemožná. Důvody jsou zejména dva, první je jakási obava z podcenění rizika rozvoje infekčních komplikací se všemi forenzními dopady. Druhým důvodem je ne vždy úplně jasné doporučení jak postupovat v případě kolonizace/kritické kolonizace popálené plochy zejména u pacientů se závažným popálením.

## Literatura

1. Leseva M, Arguirova M, Nashev D, Zamfirova E, Hadzhyiski O. Nosocomial infection in burn patients: etiology, antimicrobial resistance, means to control. *Ann Burns Fire Disasters*. 2013; 26(1): 5–11.

**Tabulka 2.** Rizikové faktory pro užívání antibiotik, antitymotik a jejich kombinace u sledované skupiny pacientů

| N = 134<br>Medikace                   | Riziko                                                        | Užíval medikaci         | Neužíval medikaci        | p      |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------|
| Antibiotika                           | Rozsah popálení <sup>1</sup>                                  | 32,5 (9,0–76,0)         | 17,0 (5,0–47,5)          | <0,001 |
|                                       | Hluboké popálení <sup>2</sup><br>ano (N = 118)<br>ne (N = 16) | 67 (56,8%)<br>7 (43,8%) | 51 (43,2%)<br>9 (56,3%)  | 0,424  |
|                                       | Infekce <sup>2</sup><br>ano (N = 92)<br>ne (N = 42)           | 68 (73,9%)<br>6 (14,3%) | 24 (26,1%)<br>36 (85,7%) | <0,001 |
| Kombinace antibiotik                  | Rozsah popálení <sup>1</sup>                                  | 51,0 (17,0–80,0)        | 20,5 (6,0–65,0)          | <0,001 |
|                                       | Hluboké popálení <sup>2</sup><br>ano (N = 118)<br>ne (N = 16) | 27 (22,9%)<br>1 (6,3%)  | 91 (77,1%)<br>15 (93,8%) | 0,191  |
|                                       | Infekce <sup>2</sup><br>ano (N = 92)<br>ne (N = 42)           | 28 (30,4%)<br>0 (0,0%)  | 64 (69,6%)<br>42 (100%)  | <0,001 |
| Antitymotika                          | Rozsah popálení <sup>1</sup>                                  | 54,0 (20,0–80,0)        | 20,0 (6,0–65,0)          | <0,001 |
|                                       | Hluboké popálení <sup>2</sup><br>ano (N = 118)<br>ne (N = 16) | 23 (19,5%)<br>0 (0,0%)  | 95 (80,5%)<br>16 (100%)  | 0,073  |
|                                       | Infekce <sup>2</sup><br>ano (N = 92)<br>ne (N = 42)           | 23 (25,0%)<br>0 (0,0%)  | 69 (75,0%)<br>42 (100%)  | <0,001 |
| Kombinace antibiotik<br>a antitymotik | Rozsah popálení <sup>1</sup>                                  | 54,5 (19,0–84,0)        | 20,5 (6,0–65,0)          | <0,001 |
|                                       | Hluboké popálení <sup>2</sup><br>ano (N = 118)<br>ne (N = 16) | 20 (16,9%)<br>0 (0,0%)  | 98 (83,1%)<br>16 (100%)  | 0,128  |
|                                       | Infekce <sup>2</sup><br>ano (N = 92)<br>ne (N = 42)           | 20 (21,7%)<br>0 (0,0%)  | 72 (78,3%)<br>42 (100%)  | <0,001 |

<sup>1</sup>Popsáno pomocí mediánu a 5–95 % percentilu. Rozdíl je testován pomocí Mann-Whitneyho U testu

<sup>2</sup>Popsáno pomocí absolutního a relativního počtu. Rozdíl je testován pomocí Fisherova přesného testu

2. Soares de Macedo JL, Santos JB. Nosocomial infections in a Brazilian Burn Unit. *Burns*. 2006; 32(4): 477–481.

3. Lipový B, Řihová H, Hanslianová M, Burgetová D, Kaloudová Y, Suchánek I, Brychta P. Změna bakteriálního spektra na ranných plochách u těžce popálených pacientů. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2010; 59(1): 34–38.

4. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH. 4th, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, Tompkins RG, Traber DL, Mazingo DW, Deitch EA, Goodwin CW, Herndon DN, Gallagher JJ, Sanford AP, Jeng JC, Ahrenholz DH, Neely AN, O'Mara MS, Wolf SE, Purdue GF, Garner WL, Yowler CJ, Latenser BA. American Burn Association Consensus Conference on Burn Sepsis and Infection Group. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007; 28(6): 776–790.

5. Yali B, Jing C, Chunjiang L, Cheng X, Xiaoqiang L, Yizhi P. Comparison of pathogens and antibiotic resistance of burn patients in the burn ICU or in the common burn ward. *Burns*. 2014; 40(3): 402–407.

6. Lipový B, Řihová H, Hanslianová M, Gregorová N, Suchánek I, Brychta P. Prevalence and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in severely burned patients: A 10-year retrospective study. *Acta Chir Plast.* 2010; 52(2–4): 39–43.

7. Messadi AA, Lamia T, Kamel B, Salima O, Monia M, Saida BR. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care burn unit: a 5-year study, 2000–2004. *Burns*. 2008; 34(8): 1098–102.

8. Kolář M, Htoutou Sedláková M, Šenkyříková M, Hanulík V, Honig P. Vliv rezistence *Pseudomonas aeruginosa* na antibiotickou terapii. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(3–4): 101–105.

9. Lipový B, Řihová H, Hanslianová M, Gregorová N, Kaloudová Y, Mager R, Suchánek I, Brychta P. Kolistin v léčbě multirezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* u těžce popálených pacientů. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2010; 59(4): 183–188.

10. Avni T, Levkovich A, Ad-El DD, Leibovici L, Paul M. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta analysis. *BMJ* 2010; 340: c241.

11. Ugburo AO, Atoyebi OA, Oyenehin JO, Sowemimo GO. An evaluation of the role of systemic antibiotic prophylaxis in the control of burn wound infection at the Lagos university teaching hospital. *Burns* 2004; 30: 43–48.

12. Alp E, Coruh A, Gunay GK, Yontar Y, Doganay M. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. *J Burn Care Res.* 2012; 33(3): 379–385.

13. Liodaki E, Kalousis K, Schopp BE, Mailänder P, Stang F. Prophylactic antibiotic therapy after inhalation injury. *Burns*. 2014 Mar. In press.

Článek přijat redakcí: 2. 4. 2014  
Článek přijat k publikaci: 27. 1. 2015

**MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.**

Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno  
Jihlavská 20, 625 00 Brno  
B.Lipovy@seznam.cz