



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika anesteziologie a resuscitace

Tomáš Dvořák

**Diagnostika, prevence a terapie kandidové
sepsse dospělých**

**Diagnostics, prevention and therapy
of Candida sepsis in adults**

Diplomová práce

Praha, květen 2010

Autor práce:
Tomáš Dvořák

Studijní program:
Všeobecné lékařství

Vedoucí práce:
prof. MUDr. Jan Páchl, CSc.

Pracoviště vedoucího práce:
Klinika anesteziologie a resuscitace

Datum a rok obhajoby:
9. června 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 28. května 2010

Tomáš Dvořák

Poděkování

Děkuji svému vedoucímu práce prof. MUDr. Janu Pachlovi, Csc., za konzultování a cenné rady, které mi během psaní této práce poskytl.

Obsah

ÚVOD.....	6
ČÁST A.....	7
1 DEFINICE POJMŮ.....	8
1.1 SEPSE (SEPSIS)	8
1.2 TĚŽKÁ SEPSE (SEVERE SEPSIS).....	10
1.3 SEPTICKÝ ŠOK (SEPTIC SHOCK).....	11
1.4 DISEMINOVANÁ KANDIDÓZA (KANDIDIÁZA).....	11
2 KANDIDOVÁ SEPSE.....	12
2.1 NEJČASTĚJŠÍ PŮVODCI KANDIDOVÉ SEPSE.....	13
2.2 EPIDEMIOLOGIE KANDIDOVÉ SEPSE.....	14
2.3 RIZIKOVÉ FAKTORY KANDIDOVÉ SEPSE.....	14
2.4 KOLONIZACE CANDIDOU.....	16
2.5 DIAGNOSTIKA KANDIDOVÉ SEPSE.....	17
2.5.1 Hemokultura.....	19
2.5.2 1,3- β -d glukán.....	19
2.5.3 Mannan.....	20
2.5.4 PCR.....	20
2.5.5 Histologické a přímé mikroskopické vyšetření.....	21
2.5.6 Prokázání <i>Candidy</i> v moči.....	21
2.6 PREVENCE A LÉČBA KANDIDOVÉ SEPSE.....	21
2.6.1 Léčba profylaktická.....	23
2.6.2 Léčba preemptivní.....	24
2.6.3 Léčba empirická.....	25
2.6.4 Léčba kurativní (u již prokázané infekce).....	27
2.7 KLINICKY VÝZNAMNÁ ANTIMYKOTIKA.....	30
2.7.1 Polyeny.....	32
2.7.2 Azoly.....	35
2.7.3 Echinokandiny.....	37
2.7.4 Flucytosin.....	38
ČÁST B.....	40
3 PŘÍPADOVÉ STUDIE.....	41
3.1 PACIENT 1 (BARBORA B.).....	41
3.2 PACIENT 2 (LUDMILA K.).....	45
3.3 PACIENT 3 (JIRÍ M.).....	49
ZÁVĚR.....	53
SOUHRN.....	54
SUMMARY.....	55
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	56

Úvod

Sepse je jedním z nejzávažnějších problémů, kterým musí současná intenzivní medicína čelit. V průběhu posledních desetiletí se neustále zvyšuje incidence septických stavů pacientů v resuscitační péči, což je důsledek především nepříznivého demografického vývoje a prudkého medicínského rozvoje, kdy se prodlužuje délka přežívání rizikových pacientů, je k dispozici účinnější imunoprese a narůstá použití invazivních technik [1]. V této práci se zaměřím na problematiku diseminované kandidózy, která je významnou nosokomiální infekcí, která neustále nabývá na významu. Morbidita a mortalita diseminovaných kandidóz je velmi vysoká a léčba nákladná, proto je nutno u všech rizikových pacientů na možnost této diagnózy myslet. Nezbytné je dodržovat efektivní preventivní opatření k maximální redukci incidence systémových kandidových infekcí a případnou terapii zahájit bez časového prodlení.

K výběru tématu diplomové práce mě vedl několikaletý zájem o intenzivní medicínu, kde je problematika systémových mykóz v posledních letech velice aktuální. V první části práce si kladu za cíl shrnout současné poznatky o výskytu, prevenci, diagnostice a léčbě diseminované kandidózy. Ve druhé části budou popsány tři případové studie pacientů s kandidovou sepsí, kteří byli léčeni na anesteziologicko-resuscitační klinice fakultní nemocnice. Zhodnotím diagnostický a terapeutický postup pracoviště, který zkonfrontuji se současnými světovými trendy v léčbě systémových kandidóz.

Podkladové materiály pro vypracování části A této práce jsem čerpal především ze zahraničních databází vědeckých publikací (Pubmed, NIH, NCBI) a z děl českých a anglosaských autorů. Podklady pro případové studie v části B práce tvořila zdravotnická dokumentace pacientů.

Část A

1 Definice pojmů

1.1 Sepse (sepsis)

Sepse je klinický syndrom, který je důsledkem systémové zánětlivé reakce hostitele na infekci, přičemž primárním cílem je kontrola vyvolávajícího agens [2]. Sepse může být způsobena prakticky jakýmkoli infekčním agens, snad jen s výjimkou prionů [3], v případě kandidové sepse se jedná o libovolný organismus rodu *Candida*. Hlavní důvody zvýšení počtu pacientů náchylných k septickému průběhu onemocnění, které uvádí Ševčík, jsou zaznamenány v tabulce 1.1:

tab.1.1: Faktory zvyšující incidenci sepse v intenzivní péči

Nárůst počtu obyvatel ve vyšších věkových kategoriích
Narůstá použití imunosupresív
Prodlužuje se přežívání nemocných s imunodefektem
Narůstá použití invazivních technik

[1]

Sepse je jednou z nejčastějších příčin smrti u kriticky nemocných. Úmrtnost v souvislosti se sepsí je udávána v rozmezí 20–30 %, u těžké sepse 40–50 % a u septického šoku 50–60 % [1]. Hlavními příznaky sepse jsou horečka (vzácněji hypotermie) leukocytóza nebo leukopenie, tachykardie a tachypnoe, které jsou součástí syndromu systémové zánětlivé odpovědi – **SIRS** [5]. (**S**ystemic **I**nflammatory **R**esponse **S**ndrome).

Autory v současné době nejrozšířenější definice sepse jsou Roger J. Bone a kolektiv jeho spolupracovníků, kteří charakterizovali sepsi

jako systémovou zánětovou odpověď (SIRS) na infekci, přičemž musí být splněna alespoň dvě ze čtyř kritérií uvedených v tab. 1.2 [4]:

tab. 1.2: Kritéria SIRS

Tělesná teplota > 38 °C nebo < 36 °C
Tepová frekvence > 90/min
Hyperventilace s dechovou frekvencí > 20/min či PaCO ₂ < 32 mmHg
Leukocytóza > 12 000/μl či leukopenie < 4 000/μl, resp. počet tyčí > 10%

[3]

Jelikož jsou uvedená kritéria dosti nespecifická, v praxi se kombinují se skórovacími systémy APACHE II a SOFA.

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) je skórovací systém publikovaný v roce 1985 Knausem a kolektivem, který slouží k odhadnutí závažnosti stavu dospělého pacienta přijatého do intenzivní péče. Riziko je odhadováno na základě dvanácti laboratorních hodnot, věku a předchozí morbidit. Kalkuluje se pouze s hodnotami získanými v průběhu prvních 24 hodin po příjmu pacienta na oddělení – a to těch nejméně fyziologických, které se podaří naměřit [59]. V dalším průběhu hospitalizace na jednotce intenzivní péče (JIP) se k odhadu závažnosti pacientova stavu užívá tzv. SOFA klasifikace.

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) je klasifikace sloužící ke zhodnocení funkce orgánových systémů u septických pacientů a určuje rozsah případné orgánové dysfunkce. SOFA skóre je výslednicí šesti dílčích proměnných (respiračního, kardiovaskulárního, hepatologického, koagulačního, renálního a neurologického skóre).

Boneova charakteristika sepsy z roku 1991 prozatím stále platí, jsou však vyvíjeny snahy o definice výstižnější. Jako příklad budiž uvedena **PIRO klasifikace** představená na mezinárodní konferenci v roce 2001 (International Sepsis Definitions Conference). Základem PIRO klasifikace (**P**redisposing conditions **I**nsult **R**esponse **O**rgan dysfunction) je

obsáhlý seznam dostupných klinických a laboratorních známek systémové odezvy organismu na infekci. Jedná se o klasifikaci systémového zánětu podobnou onkologické TNM klasifikaci. Tento skórovací systém by mohl v praxi umožnit lépe posoudit závažnost stavu a prognózu pacienta, zvláště podaří-li se uvést do široké praxe další imunologické, biochemické a genetické ukazatele [3].

1.2 Těžká seps (severe sepsis)

Termín těžká seps je vyhrazen pro stavy, kdy jsou známky seps kombinovány s hypotenzí nebo perfúzní orgánovou poruchou (hypoxémií, oligoanurií, laktátovou acidózou, alterací vědomí [1] či koagulopatií). Kritéria orgánových dysfunkcí při sepsi jsou shrnuta v tabulce 1.3.

tab. 1.3: Kritéria orgánových dysfunkcí při sepsi

kardiovaskulární selhání	systolický arteriální tlak ≤ 90 mmHg nebo střední arteriální tlak ≤ 70 mmHg; při doplnění tekutin dojde ke zvýšení uvedených hodnot
renální selhání	snížený výdej moči ($< 0,5$ ml/kg/h)
respirační selhání	$PaO_2/FiO_2 \leq 250$ mmHg, nebo < 200 mmHg, pokud selhávají pouze plíce
hematologické příznaky	trombocyty $< 80\ 000/mm^3$ v periferní krvi nebo 50% pokles ve srovnání s počtem zjištěným v posledních 3 dnech
metabolické příznaky	nevysvětlitelná metabolická acidóza ($pH < 7,3$ nebo deficit bazí > 5 mmol/l), popřípadě 1,5 násobné zvýšení plazmatické hladiny laktátu oproti normě dané laboratoře

[5]

1.3 Septický šok (septic shock)

Septický šok je definován jako hypotenze komplikující těžkou sepsi při současně adekvátní volumové resuscitaci. Pro zachování perfúze orgánové je nutno pacientovi podávat vazopresory (noradrenalin). Nemocní v septickém šoku mívají obvykle hyperdynamickou cirkulaci („teplý šok“) [1].

1.4 Diseminovaná kandidóza (kandidiáza)

Jedná se o generalizovanou kvasinkovou infekci. Rozvinutý obraz diseminované kandidózy probíhá nejčastěji pod obrazem septického syndromu, proto jsou v této práci pojmy diseminovaná kandidóza a kandidová sepse užívány povětšinou jako synonyma. Pro diagnózu diseminované kandidózy postačí záchyt kvasinek v hemokultuře a/nebo kultivační průkaz *Candida species* z materiálu získaného sterilním postupem (včetně drénu zavedeného < 24 hodin) z běžně sterilního místa za přítomnosti klinických nebo radiologických známek odpovídajících diseminované mykotické infekci a/nebo mikroskopický průkaz kvasinkových buněk ve vzorku získaného z běžně sterilního místa (mimo sliznice) [52].

2 Kandidová sepse

Za normálních okolností je *Candida* běžný komensál na kůži, v gastrointestinálním a urogenitálním traktu. Sepsí je však schopen vyvolat jakýkoli mikroorganismus, *Candidu* nevyjímaje. Většina postižených patří do skupiny jedinců s významným imunodefektem v oblasti buněčné složky [11], avšak kvasinka může být potenciálně nebezpečná pro všechny pacienty v kritickém stavu, přičemž zde hrají významnou roli ostatní rizikové faktory uvedené níže (kap. 2.3). Vrozená a iatrogenní imunosuprese, pokroky v orgánové transplantaci a nové chirurgické techniky, stejně jako nadužívání širokospektrých antibiotik vedlo ke zvýšení incidence diseminované kandidémie a sepse [7]. Kandidémie patří k významným nosokomiálním onemocněním. Invazivní mykotické infekce se stávají stále důležitějšími u kriticky nemocných pacientů. Každá sepse nebo nosokomiální infekce znamená pro pacienta výrazné zhoršení prognózy. Mortalita kandidové sepse je velmi vysoká, dosahuje 30–40% [21].

Klinický obraz se signifikantně neliší od sepse vyvolané jinými organismy, klinická diagnostika je proto téměř nemožná. V případě výskytu septického syndromu u pacienta s podlomenou buněčnou složkou imunity je vždy nutné pomyslet na možnost mykotické etiologie [10]. Podezřelé z mykotické etiologie musí být též septické syndromy neodpovídající na empirickou antibiotickou terapii. Generalizované kandidové infekce jsou nejčastěji endogenní nosokomiální komplikace dlouhodobě léčených pacientů [11].

2.1 Nejčastější původci kandidové sepse

Původcem kandidové sepse může být celé spektrum kvasinkových hub. Nejčastějším původcem je *Candida albicans* (56%) [8], její incidence však v průběhu desetiletí klesá ve prospěch non-*albicans* druhů [12]. V poslední době prudce stoupá incidence *Candida glabrata* (15-20% z celkového počtu kandidových nákaz) [14], která se nejčastěji objevuje po močových a břišních instrumentacích a je spojena s vysokou mortalitou. Dalším významným patogenem je *Candida parapsilosis*, jejíž patogenita je nižší, zato má však silnou adhezní schopnost vůči akrylům (katetry, sondy) [11]. Častými původci jsou též *Candida tropicalis* a *Candida krusei* - zejména kmeny azolo-resistentní, které získávají svou rezistenci mutací [15][11]. V řadě případů se jedná o infekci způsobenou endogenními druhy, především z gastrointestinálního traktu, pro což svědčí předchozí orální kolonizace identickými druhy [16][11][17]. Nejčastější původci kandidové sepse jsou zachyceni v tabulce 2.1. Od diseminované kandidózy je nutné odlišit asymptomatickou kolonizaci kandidou, která je v populaci běžná. Více o tomto klinickém problému pojednává kapitola 2.5.

tab. 2.1: Nejčastější původci kandidové sepse

<i>Candida albicans</i>
<i>Candida glabrata</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida tropicalis</i>
<i>Candida krusei</i>

2.2 Epidemiologie kandidové sepse

Výskyt diseminované kandidózy je celosvětový. V současné době je udávána nejvyšší prevalence kandidové sepse v oblasti jihovýchodní Asie, např. H. Y. Yap udává výskyt v Hong Kongu v roce 2006 9,6/1000 u pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP). V ostatních částech světa je prevalence nižší (1,1-9,8/1000 pacientů na JIP) [8]. V USA se mikroorganismy rodu *Candida* staly čtvrtým nejčastějším patogenem způsobujícím sepsi na JIP [9][12]. Data z US Nosocomial Infection Surveillance System ukazují, že kandidové sepse tvořily v letech 1990–1999 5-10% ze všech sepsí [12]. V Evropě je epidemiologická situace odlišná, kandidová sepse je co do hojnosti výskytu na šestém místě [13].

V letech 2000-2009 proběhla retrospektivní studie provedená H. Y. Yapem a kolektivem z Hong Kongské univerzity. Do studie bylo zařazeno 128 pacientů starších 18 let, kteří měli pozitivní alespoň jednu hemokulturu na mikroorganismus rodu *Candida*. Studie probíhala na JIP. Prevalence kandidémie byla v této studii 9/1000 pacientů jednotek intenzivní péče, přičemž 72 kandidémií bylo způsobeno *C. albicans* a 56 non-*albicans* druhy. Nejčastější druhy byly sestupně *C. albicans* (56 %), *C. tropicalis* (23 %), *C. glabrata* (13 %), *C. parapsilosis* (5 %), *C. krusei* (3 %) [8]. Pacienti se sepsí způsobenou *C. albicans* byli častěji muži. Průměrná doba hospitalizace činila 15 dní, přičemž průměrná doba hospitalizace na jednotce intenzivní péče je 6 dní [8].

2.3 Rizikové faktory kandidové sepse

Rizikových faktorů byla identifikována celá řada. Za nejzásadnější rizikový faktor pro vznik systémové kandidózy je v současné době považována kolonizace *Candidou* [18][12][19], která je umožněna výraznou alterací endogenní flóry, způsobenou masivním užíváním širokospektrých antibiotik [12] – spotřeba antibiotik na 1000 lůžkodnů

na JIP v USA neustále stoupá, ze 1350 DDD (definovaná denní dávka) v roce 1998 až na 1750 DDD v roce 2006 [8][48]. Za normálních okolností brání neporušená bakteriální flóra adherenci, kolonizaci, invazi a diseminaci Candid. Pokud je však bakteriální flóra alterovaná, Candida se přemnoží a dochází k aktivaci různých mechanismů její virulence. Následuje penetrace do podsliznice s následnou diseminací [30].

Meán a kolektiv udávají existenci 2 hlavních rizikových faktorů vzniku kandidové sepse u pacientů na jednotce intenzivní péče. Jsou to kolonizace kůže a sliznic Candidou a alterace přirozených bariér hostitele (řezné rány, chirurgická léčba, inserce intravaskulárních a močových katetrů). Část pacientů je predisponována defektem buněčné složky imunity [12]. Dle Dimopoulos a kolektivu jsou další důležité faktory mimo kolonizaci též chirurgické zásahy (zvláště chirurgie dutiny břišní), totální parenterální výživa a/nebo diabetes mellitus – hlavní roli zde hraje hyperglykemie, akutní renální selhání, hemodialýza a léčba imunosupresivy [19]. Dále se uplatňují závažná dlouhodobá onemocnění, kritický stav (hodnocen pomocí skórovacího systému APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), užití antacid a mechanické ventilace [12]. Délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče je též samostatným rizikovým faktorem – riziko strmě stoupá od 7. do 10. dne hospitalizace [20]. Při kandidové sepsi je nutné pomýšlet i na možnost endokarditidy, zejména u osob s preexistujícím onemocněním chlopní srdečních. Bránou vstupu jsou nejčastěji gastrointestinální trakt, kůže, urogenitální trakt [12]. Tabulka 2.2. shrnuje nejdůležitější rizikové faktory rozvoje kandidémie.

tab. 2.2: Nejdůležitější rizikové faktory rozvoje kandidémie u dospělých

kolonizace Candidou
inserce intravaskulárních a močových katetrů
imunodefekt, zvláště v oblasti buněčné složky
hyperglykemie
hemodialýza
léčba imunosupresiv
kritický stav
orgánová dysfunkce
operační výkon (obzvláště nitrobřišní)

2.4 Kolonizace Candidou

Odlišení kolonizace Candidou od symptomatické infekce je složitý medicínský problém. Kolonizace je nejvýznamnější rizikový faktor vzniku systémové kandidové infekce [18][12][19] (viz kap. 2.3), avšak izolovaná kolonizace bez dalších rizikových faktorů by se neměla léčit [45]. Nejčastěji je kolonizován urogenitální a gastrointestinální trakt, kůže a dýchací cesty [62]. Kolonizace u pacientů v intenzivní péči je běžný nález a lze ji snadno diagnostikovat [38]. U non-neutropenických pacientů s mnohočetnou kolonizací je vhodné vypočítat Candida score (viz kap. 2.6) a v případě vysokého rizika vzniku diseminované kandidózy zahájit preventivní farmakoterapii (viz kap. 2.6).

Při diferenciální diagnostice kandidové kolonizace musí klinik spolupracovat s mikrobiologickou laboratoří a konfrontovat laboratorní nálezy s klinickým obrazem. Léčba by se měla zahájit pouze u velmi rizikových pacientů a u pacientů, kteří vykazují klinické známky infekce [40]. Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit především kolonizaci dolních cest močových od kandidémie při kandidurii (viz kap. 2.5.6), kolonizaci dolních dýchacích cest od kandidové pneumonie (která ale

vzniká většinou hematogenním rozsevem při kandidémii [39]). Opakovaný záchyt kandid z více míst současně může svědčit pro diseminovanou kandidózu a vždy je v tomto případě nutno aktivně pátrat po případném ložisku infekce. Při diagnostice se využívá celá škála vyšetření klinických, radiologických i laboratorních. Diagnostice kandidóz se věnuje celá kapitola 2.6. Znamky jisté diseminované kandidózy jsou popsány v kap. 1.4. Často se ale diagnózu jisté diseminované kandidózy, především v raných fázích onemocnění, v praxi nepodaří prokázat, což musí klinik též brát v úvahu. Rozhodování bývá komplikováno vážným stavem pacienta, jenž může vykazovat známky infektu, který je však jiné než kvasinkové etiologie. Lékař musí mít stále na zřeteli, že mortalita diseminované kandidózy každým dnem prudce stoupá, není-li podání antimykotik indikováno včas. Případným nadužíváním antimykotik je však pacient vystaven riziku vzniku nežádoucích účinků a celá populace pacientů případné selekci rezistentních mykoorganismů.

2.5 Diagnostika kandidové sepse

Kandidové sepse na jednotkách intenzivní péče neustále nabývají na významu, proto nesmí chybět v diferenciální rozvaze žádného intenzivisty. Je známo mnoho rizikových faktorů (viz kap. 2.3) vzniku kandidémie, které se musejí při diagnostické rozvaze brát v úvahu. Prvotní příznaky jsou většinou nespecifické. Přes krevní oběh se může houba dostat prakticky do všech orgánů, což vysvětluje jemné skvrnitě zastínění při CT jater a sleziny, nebo RTG plic při pneumonii. Přibližně u 30-40% pacientů, kterým se zrcadlí oční pozadí a mají pozitivní hemokulturu, se vyskytuje metastatické postižení sítnice. U granu-locytopenických pacientů se objevuje pustulózní exantém po celém těle. Generalizované kandidiázy probíhají většinou pod obrazem septického syndromu. Klinický obraz onemocnění je často mnohoznačný, čistě klinická diagnóza není možná

[25]. Diagnostický přístup spočívá v užití všech dostupných diagnostických prostředků včetně stanovení antigenů, protilátek, PCR technik, časné indikace HRCT, eventuálně histologického vyšetření [29].

V roce 2002 (revize v roce 2008) definovala Evropská skupina pro výzkum a léčbu mykotických infekcí a rakoviny (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group - EORTC) nová guidelines pro léčbu těchto stavů ve snaze o standardizaci postupu u pacientů s invazivními mykotickými infekty. Jsou založena na klinických, mikrobiologických a radiologických kritériích. Byla vyvinuta pro imunokompromitované pacienty suspektní z diseminované kandidózy, pro pacienty bez imunodefektu nejsou vhodná [24]. Pacient je na jejich základě přiřazen do jedné ze tří skupin: systémová mykotická infekce jistá, možná či pravděpodobná.

U imunokompetentních pacientů je vhodnější určit Candida score (Leónovo skóre). Jeho cílem je odhadnout optimální moment zahájení antimykotické léčby. Více je o tomto skóre pojednává kapitola 2.6. Laboratorní a zobrazovací vyšetření neumožňují odlišení mykotické infekce od infekcí bakteriálních či virových. Pro diagnózu je nejdůležitější přímý průkaz Candidy – mikroskopické a kultivační vyšetření biologických materiálů, histologické vyšetření bioptického vzorku. Opakovaný záchyt kandid z více míst současně může svědčit pro diseminovanou kandidiázu. Vždy je nutno pátrat po ložisku infekce. Interpretace izolovaného nálezu Candidy v moči může být obtížná, je nutno odlišit případnou kolonizaci (viz kap. 2.4), která není nikterak neobvyklá. Cenný je též průkaz stěnového polysacharidu – mannanu – v krvi. Vyšetření protilátek má omezenou výtěžnost, jelikož vypovídá pouze o faktu, že se pacient s Candidou setkal. Je možno sledovat titry protilátek (IgM, IgG) při léčbě a tak ji monitorovat. Protilátky proti Candidě jsou však běžně přítomny i v krvi zdravých jedinců [26]. Monitorování průběhu infekce lze efektivně docílit i PCR. Průkaz antigenu naproti tomu odpovídá momentálnímu stavu a nehodí se k monitorování průběhu infekce [25].

2.5.1 Hemokultura

Odběr krve na hemokulturu patří k základnímu vyšetření při diferenciální diagnóze diseminované kandidózy. Senzitivita vyšetření je však poměrně malá. Kultivační nálezy jsou negativní přibližně u 50% hemokultur pacientů trpících kandidemií [12]. Při podezření na diseminovanou formu kandidózy se hemokultury odebírají opakovaně. Negativní hemokultura nevylučuje možnost kandidové sepse [25], diagnóza je navíc často potvrzena pozdě [12][23]. Terapii je však nutno zahájit co možná nejdříve, což je zásadní požadavek pro snížení mortality [22].

Vzhledem k nedostatečné efektivnosti klasických kultivačních metod v diagnostice kandidové sepse bylo nutné vyvinout metody sofistikovanější, které by splňovaly požadavek na vyšší senzitivitu a v neposlední řadě rychlejší výsledek. Objevila se řada nekultivačních metod. První z nich je detekce 1,3- β -d glukanu.

2.5.2 1,3- β -d glukán

Tento glukán je hlavním polysacharidem buněčné stěny všech hub. Je integrální součástí buněčné stěny, tudíž se neuvolňuje při pouhé přítomnosti hub, ale jen při jejich dělení. Jelikož má vysokou molekulární hmotnost, je pro průnik ze zánětlivého ložiska do oběhu krevního nutná angioinvaze. Mezi mykotickými druhy existují významné rozdíly v uvolňování 1,3- β -d glukanu. Nejvyšší koncentrace jsou měřeny při výskytu kandidové sepse, dále je tento test vhodný pro detekci aspergilózy plic. Tento test nedetekuje houby rodu Zygomycetes. Detekce 1,3- β -d glukanu je dostatečně specifická (až 97%) i senzitivní (až 99%) [53] nekultivační metoda detekce diseminované kandidózy. V současné době existují 2 komerční sety pro detekci 1,3- β -d glukanu, využívající amébocyty ostrorepa – GlucateLL a Fungitec G glucan detection test. Jejich

nevýhoda je prozatím velmi vysoká cena [27]. Další metody vhodné k detekci invazivní kandidózy jsou stanovení mannanu a protilátek proti mannanu.

2.5.3 Mannan

Mannan tvoří přibližně 40% polysacharidů buněčné stěny kvasinek. Detekce může probíhat metodou latexové aglutinace (Pastorex Candida), či podstatně senzitivnější metodou ELISA – s využitím krysích monoklonálních protilátek EBCA 1 proti mannanu (Platelia Candida Ag). Může se testovat přítomnost v krvi, popřípadě v jiném materiálu, např. bronchoalveolární laváži [26]. Tyto testy mají poměrně malou senzitivitu (v případě ELISA 40%) a vysokou specifitu (98%) [12]. Výsledek testu neovlivňuje případná kolonizace Candidou.

Pro zvýšení senzitivity je možno výše zmíněný test doplnit o určení sérových protilátek proti mannanu. Senzitivita se pak zvýší (80-90%) [54], ovšem výsledek může být ovlivněn případnou kolonizací individua. Při kombinaci mannan + antimannan je vhodné činit odběry v kratších časových intervalech [27]. Další metodou využitelnou k potvrzení systémové kandidózy je detekce kandidové DNA pomocí PCR.

2.5.4 PCR

Metoda PCR (polymerase chain reaction) umožňuje rychlou (v řádu hodin) a citlivou detekci kandidové DNA v jakémkoli biologickém materiálu. Jelikož mykotickou infekci může způsobit celá řada agens, prosadila se metoda univerzální detekce celého mykotického spektra a následná specifikace mykotického nálezu. PCR diagnostika poskytuje možnost detekovat velmi citlivě výskyt kandidové DNA v krvi a to i přes případnou antimykotickou profylaxi (léčbu). Užívá se klasické PCR, nested

PCR či RT-PCR (real-time PCR). Hodnocení positivity je kvalitativní (pozitivní či negativní) nebo semikvantitativní.

2.5.5 Histologické a přímé mikroskopické vyšetření

Přímé mikroskopické vyšetření či histologické vyšetření jakékoliv za normálních okolností sterilní tkáně je v diagnostice velmi výtěžné, potvrzuje diagnózu. Nevýhodou je invazivita vyšetření, a proto je v praxi na jednotkách intenzivní péče méně využívána [12]. Hojně využívané je přímé mikroskopické vyšetření sputa.

2.5.6 Prokázání Candidy v moči

Průkaz antigenu je závislý na koncentraci původce, hemokultury jsou proto při nízké koncentraci antigenu v krvi negativní. Je ovšem možné, že vitální kvasinky proniknou zdravým glomerulem do moče. Nález Candidy ve sterilně odebrané moči je tudíž potenciálně velice důležitý. Může se jednat o kolonizaci močového traktu, kandidurie však může poukázat i na neprokázanou kandidémii [25]. Odlišení kolonizace a kandidémie může být diagnosticky náročné (viz kap. 2.4).

2.6 Prevence a léčba kandidové sepse

Vzhledem k vysoké mortalitě (30-40% [21]), morbiditě a v neposlední řadě finanční náročnosti léčby kandidové sepse, je vyvíjena maximální snaha o uplatňování účinných preventivních opatření.

V první řadě jsou to **opatření nefarmakologická**, kde hraje významnou roli laboratoř klinické mikrobiologie. Je nutné neustále

sledovat aktuální mikrobiologickou situaci. Monitoring případné kolonizace pacientka, testování citlivosti hub vykultivovaných na daném oddělení k antimykotikům a vyhodnocování případné rezistence přispívá k optimalizaci léčby. Jelikož lze valnou většinu kandidových nákaz považovat za nosokomiální nákazu (nejčastěji endogenního původu), může se mikrobiologická laboratoř podílet na zjištění ložiska nákazy, poté se uplatní např. bariérový způsob ochrany pacientů až do eradikace ložiska. Z dalších nefarmakologických opatření je nutné zmínit důsledné dodržování hygienického režimu na oddělení, které přerušuje cestu případné nákazy mezi pacienty prostřednictvím nemocničního personálu [36].

Další možností je farmakologický zásah. Systémová kandidóza se léčí systémovými antimykotiky [26]. Existují čtyři základní přístupy v léčbě systémové kandidózy či kandidémie. Profylaktický, preemptivní, empirický a kurativní. Cílem léčby je pochopitelně co nejvíce snížit mortalitu a morbiditu systémové kandidózy. **Profylaktická léčba** spočívá v podání systémových antimykotik jedinci, u kterého jsou přítomny rizikové faktory vzniku systémové kandidózy, avšak dosud nevykazuje symptomy infekce. Cílem je tedy zabránit samotnému vzniku infekce u ohrožených jedinců. **Preemptivní léčba** je indikována u jedince s přítomnými rizikovými faktory vzniku kandidózy, jehož laboratorní hodnoty zároveň vykazují nespecifické známky infekce. **Empirická léčba** znamená, že pacient je léčen na základě přítomných rizikových faktorů a klinických příznaků infekce. Rozdíl mezi léčbou empirickou a preventivní v různých studiích variuje. A konečně, **kurativní léčba** je léčbou kauzální, zaměřenou na prokázaného průvodce [30].

Pro zlepšení pacientovi prognózy je nutno léčbu nasadit ve vhodný okamžik. Není-li podání antimykotik indikováno včas, prudce stoupá mortalita diseminované kandidózy. Avšak případným nadužíváním antimykotik je pacient vystaven jejich nezanedbatelným vedlejším účinkům a celá populace pacientů případné selekci rezistentních mykoorganismů.

2.6.1 Léčba profylaktická

Profylaktická léčba spočívá v podání antimykotik vysoce rizikovým pacientům bez klinických a laboratorních známek infekce, jako prevence vzniku invazivní mykotické infekce (např. před operačním intraabdominálním výkonem). Až do nedávné doby žádná studie neprokázala snížení mortality při profylaktickém podávání antimykotik [33]. V kontrastu s tímto faktem se v poslední době objevují studie potvrzující účinnost profylaxe u pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory. Dle Eggimannovy studie z roku 1999 se při profylaktickém podání flukonazolu významně snížila incidence u určitých rizikových skupin nemocných [35] [12]. Profylaktická léčba by měla být indikována uvážlivě, zejména u pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory vzniku invazivní kandidózy [34]. Profylaktická léčba je smysluplná např. u pacientů s recidivujícími perforačními příhodami v oblasti dutiny břišní, zejména při dehiscenci anastomóz. Podání flukonazolu (400mg/den) [12] u těchto pacientů osminásobně [12] snížilo incidenci diseminovaných mykotických infekcí [35]. Pro profylaktické účely se nejčastěji užívá v současné době flukonazol, avšak volbu vhodného antimykotika je nutné přizpůsobit aktuální mikrobiologické situaci na oddělení.

Pokud je rizikový non-neutropenický pacient kolonizován na více místech najednou, lze určit jeho Candida score. Candida score bylo vyvinuto s cílem odhadnout vhodný okamžik k včasnému zahájení farmakologické intervence [36][12]. Je dáno součtem několika rizikových faktorů, které jsou bodově ohodnoceny. Vizualizace tohoto systému je v tabulce 2.3. Dle Leóna jsou pacienti dosahující Candida score 2,5 a více v 7,5krát vyšším riziku (oproti pacientům se skórem nižším než 2,5) rozvoje systémové kandidové infekce [12][37].

tab. 2.3: Proměnné zahrnuté v „Candida score“ systému:

Rizikový faktor	Body
Multifokální kolonizace	1
Operace	1
Totální parenterální výživa	1
Těžká sepsy	2

Senzitivita při skóre 2,5 je 0,81 [38][37].

Dle Guidelines pro léčbu invazivní kandidózy vydané Infectious Diseases Society of America z roku 2009 je doporučována profylaxe v rozsahu uvedeném v tabulce 2.4.

2.6.2 Léčba preemptivní

Prozatím nebyl publikován dostatek studií věnujících se preemptivnímu podávání systémových antimykotik [12]. Ve studii Piarrouxe a kolektivu prováděné v letech 1998–2002 na francouzských chirurgických JIP byla zaznamenána signifikantně nižší incidence prokázané kandidózy u pacientů léčených preemptivně flukonazolem (iniciační dávka 800 mg, poté 400 mg po 14 dnů) oproti retrospektivně zdokumentované skupině pacientů [40]. Prozatím však žádná studie neprokázala vliv preemptivní terapie na outcome pacientů.

tab. 2.4: Doporučená profylaxe pro léčbu invazivní kandidózy z roku 2009 dle Infectious Diseases Society of America

Pacient	Profylaxe – vždy užívat jen jeden z možných léků
Po transplantaci solidního orgánu: Jater, pankreatu, tenkého střeva	- flukonazol (200-400 mg = 3-6 mg/kg) - liposomální Amfotericin B (1-2 mg/kg) Oba léky užívat po dobu 7-14 dnů
Na jednotce intenzivní péče	- flukonazol (400 mg = 6 mg/kg) denně, u velmi rizikových pacientů na JIP s vysokým výskytem invazivní kandidózy
S chemoterapií indukovanou neutropenií	- flukonazol (400 mg = 6 mg/kg) denně - posakonazol (200 mg) 3x denně - kaspofungin (50 mg) denně Užívat po dobu trvání neutropenie; možno jako alternativu použít též perorální itrakonazol, ten je však pacienti hůře snášeni
S neutropenií, po transplantaci kmenových buněk	- flukonazol (400 mg = 6 mg/kg) denně - posakonazol (200 mg) 3x denně - mikafungin (50 mg) denně Užívat po dobu rizika neutropenie

[39]

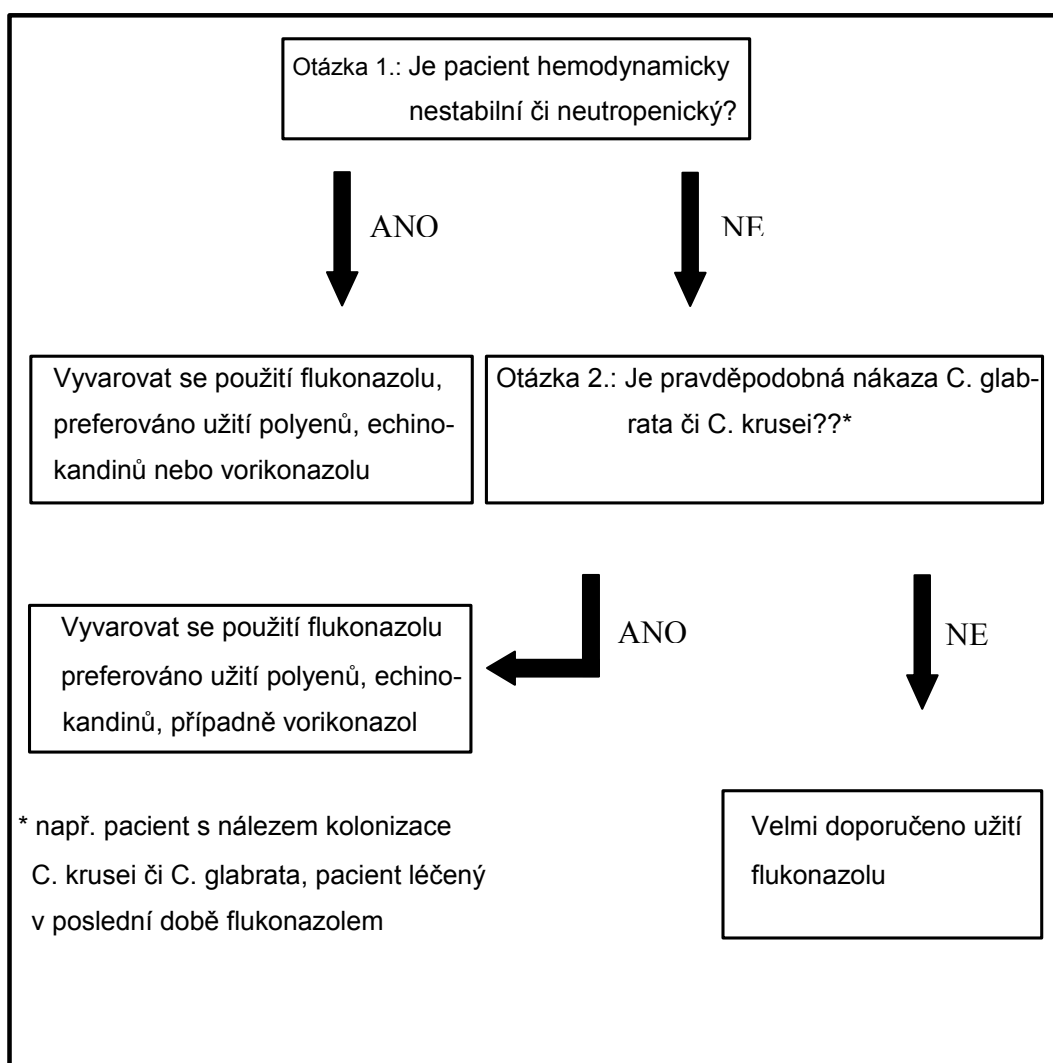
2.6.3 Léčba empirická

Vzhledem k účinnosti, bezpečnosti a ekonomické šetrnosti je dnes lékem první volby v empirické léčbě systémové kandidózy non-neutropenických, hemodynamicky stabilních pacientů flukonazol. Toto ovšem platí pouze v případě, není-li podezření na infekci azolorezistentními kmeny (např. *C. glabrata* či *C. krusei*) [44].

U non-neutropenických pacientů je vhodné určit Candida score – viz výše (podkap. 2.6.1). Léčba by měla být zahájena u pacientů vykazujících vysoké riziko vzniku systémové kandidózy a nezjištěnou příčinou horečky. Léčba se zahajuje na základě klinického vyšetření, pozitivních laboratorních markerů systémové kandidové infekce a/nebo pozitivních stěrech z nesterilních lokalizací [40].

U neutropenických či hemodynamicky nestabilních pacientů je nutné použít léčiva se širším spektrem účinku, např. polyeny (amfotericin B), echinokandiny (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin) a nebo nejlépe vorikonazol. Ostatní užívaná léčiva a dávky jsou při empirické terapii velmi podobné jako při kurativní terapii – viz níže (podkap. 2.6.4). Diagram č.1 zobrazuje algoritmus výběru vhodného antimykotika při empirické léčbě dle Spellberga.

Diagram č.1: Algoritmus výběru vhodného antimykotika při podezření na diseminovanou kandidózu



[44]

2.6.4 Léčba kurativní (u již prokázané infekce)

V průběhu posledních let se léčba invazivních kandidóz podstatně proměnila. To je dáno především změnou spektra původců kandidóz a z ní resultující změny guidelines. V průběhu devadesátých let bylo publikováno mnoho případových studií, ve kterých se většinou používaly k léčení preparáty flukonazol a amfotericin B. Studie prokázaly jejich srovnatelnou účinnost v léčbě diseminované kandidózy [41]. Hlavní limitací amfotericinu B v publikovaných studiích byla jeho toxicita [40]. V současné době se v léčbě systémové kandidózy a kandidémie používají amfotericin B a jeho deriváty, flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, anidulafungin a mikafungin.

Guidelines z roku 2009 navrhují iniciovat léčbu zdokumentované infekce preparátem, který je vybrán na základě klinického stavu pacienta [43]. Důvodem takové individualizace léčby je nutnost maximálně aktivní terapie u kriticky nemocných, kde není žádný prostor pro selhání preparátu [41]. Včasně nasazení vhodné antimykotické léčby má naopak pozitivní vliv na redukcii mortality a morbidit nemocných.

V praxi výběr vhodného antimykotika probíhá většinou ve dvou stupních. V první fázi mikrobiologická laboratoř oznámí přítomnost *Candida* spp. v hemokultuře či jiném primárně sterilním pacientově materiálu (liquor, bioptický vzorek). Teprve v druhém sledu přichází informace o přesném zařazení *Candidy* a její citlivosti či rezistenci na konkrétní antimykotika.

Z dostupných antimykotik prokázaly v několika studiích svou účinnost v léčbě invazivní kandidózy non-neutropenických pacientů flukonazol, amfotericin B deoxycholát (a jeho lipidové formy), vorikonazol a celá skupina echinokandinů. Prozatím chybí přesvědčivá data o účinnosti itrakonazolu a posakonazolu [45]. Studií u neutropenických pacientů bylo provedeno podstatně méně.

2.6.4.1 Léčba iniciální

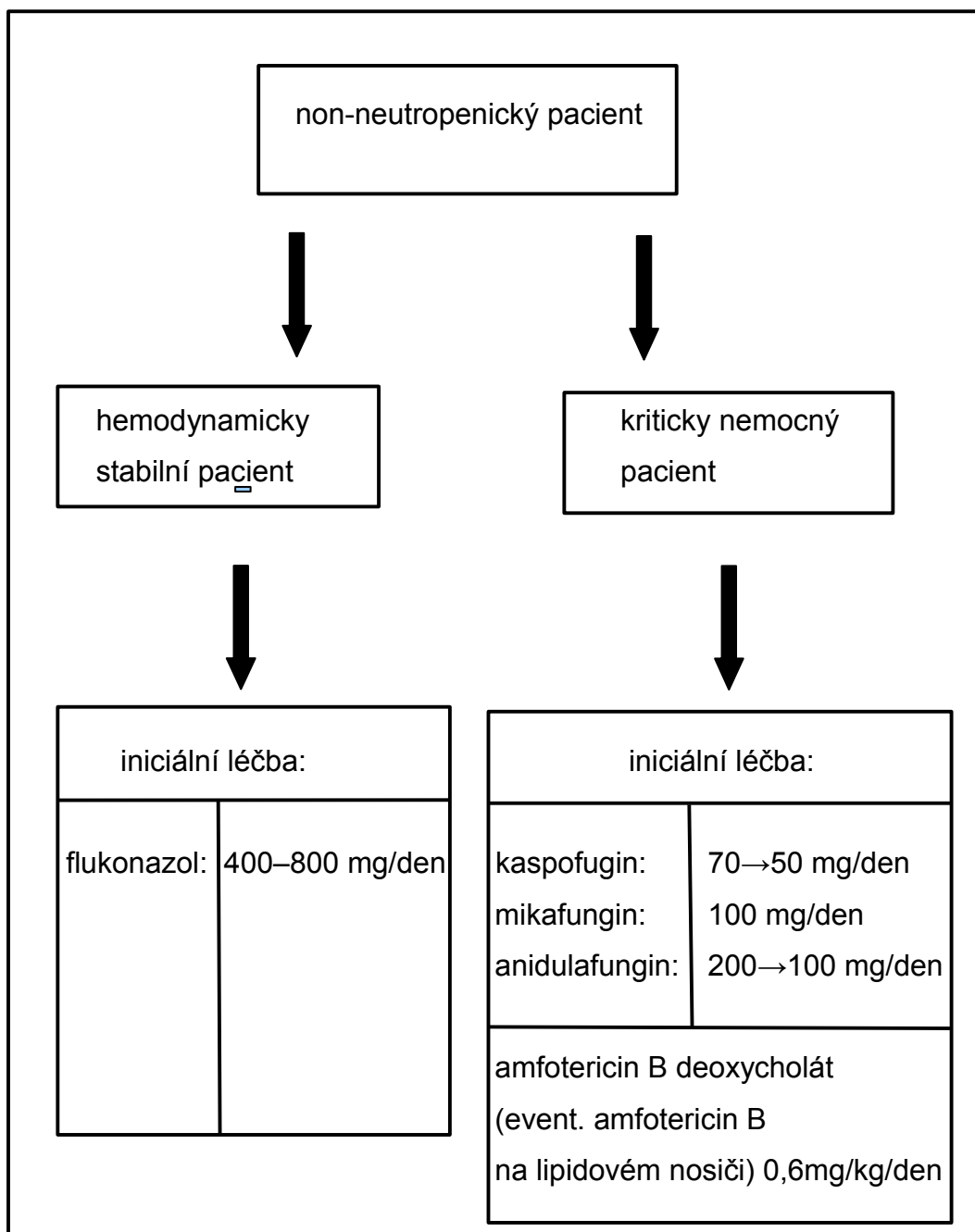
Dle Ráčila spočívá optimální iniciální léčba u pacientů bez neutropenie v podání flukonazolu v dávce 400-800 mg/den či echinokandiny (kaspofungin 70 mg/den 1. den a následně 50 mg/den, anidulafungin 200 mg/den 1. den a následně 100 mg/den či mikafungin 100 mg/den) nebo amfotericin B deoxycholát v dávce 0,6 mg/kg/den. Flukonazol je indikován u pacientů ve stabilizovaném stavu, kteří neměli profylaxi azoly. Echinokandiny je vhodné indikovat u pacientů v kritickém stavu (především s multiorgánovým selháváním) a nebo pacientů, kteří byli profylakticky léčeni azoly. V případě, že pacient nemá alterovány renální funkce, lze léčit též amfotericinem B deoxycholátem, eventuálně jeho lipidovými formami [45].

U neutropenických pacientů doporučuje Ráčil iniciální léčbu obdobnou jako u kriticky nemocného non-neutropenického pacienta. U těchto nemocných není vhodná iniciální léčba flukonazolem – obzvláště pokud byli profylakticky léčeni azoly nebo pokud tyto nemocní byli kolonizováni *C. glabrata* či *C. krusei*. U této skupiny je vhodné indikovat léčbu echinokandiny nebo amfotericin B deoxycholátem. V případě dobrých renálních funkcí je možno podat též amfotericin B či jeho lipidové deriváty. Algoritmus pro volbu farmaka v iniciální léčbě invazivní kandidózy u non-neutropenického pacienta dle Ráčila je shrnuta v diagramu č.2.

Při invazivní infekci vyvolané *C. krusei* jsou lékem volby echinokandiny či amfotericin B deoxycholát. V případě in vitro citlivosti na vorikonazol je vhodné použít tento. V případě nákazy *C. glabrata* při nezjištěné citlivosti in vitro je opět indikována léčba echinokandiny nebo amfotericinem B deoxycholátem. V případě in vitro citlivosti na vorikonazol je indikován tento. U infekcí vyvolaných *C. parapsilosis* jsou preparátem volby flukonazol či amfotericin B deoxycholát [45].

V případě citlivosti kvasinky na flukonazol nebo vorikonazol je u hemodynamicky nealterovaných pacientů vhodné zvolit přechod na perorální léčbu těmito azoly.

Diagram č.2: Doporučení pro iniciální léčbu invazivní kandidózy dle Ráčila



[45]

2.6.4.2 Léčba po přesné identifikaci agens

V následné terapii je u všech pacientů nutno upravit medikaci dle výsledku kulturačního vyšetření a vyšetření citlivosti na antimykotika

in vitro. Délka léčby je doporučena minimálně 14 dní od posledního pozitivního kulturačního nálezu a do vymizení klinických příznaků, v případě neutropenických pacientů je další nezbytnou podmínkou ukončení léčby úprava neutropenie.

U non-neutropenických pacientů je vždy indikováno odstranění eventuálně přítomného centrálního žilního katetru, u neutropenických pacientů je toto odstranění pouze doporučeno. U non-neutropenických jedinců není argument pro odstranění centrálního žilního katetru natolik silný, jelikož velice často dochází k průniku kolonizujících *Candida* ze střeva do cirkulace, a proto je význam katetru pro infekci sporný. Přesto je doporučeno jeho vyjmutí [45][46]. V případě orgánového postižení kandidovou infekcí je léčbu nutno ukončit až po normalizaci mikrobiologických, radiologických a klinických příznaků onemocnění [46].

Při invazivní infekci vyvolané **C. krusei** jsou většinou in vitro nejúčinnější echinokandiny či amfotericin B deoxycholát. V případě in vitro citlivosti na vorikonazol je vhodné použít tento. Pokud je jako agens zjištěna **C. glabrata** a není k dispozici její citlivost in vitro, je opět indikována léčba echinokandiny nebo amfotericinem B deoxycholátem. V případě in vitro citlivosti na vorikonazol je indikován tento. U infekcí vyvolaných **C. parapsilosis** jsou preparátem volby flukonazol či amfotericin B deoxycholát [45].

V případě citlivosti libovolné *Candidy* na flukonazol nebo vorikonazol je hemodynamicky nealterovaných pacientů vhodné zvolit přechod na perorální léčbu těmito azoly [45].

2.7 Klinicky významná antimykotika

Většina klinicky významných antimykotik užívaných v terapii diseminované kandidózy interferuje se syntézou či integritou ergosterolu (kterýžto je esenciální stavební kámen cytoplazmatické membrány mykoorganismů)[47], případně zasahuje do tvorby buněčné stěny hub. Dle

mechanismu účinku dělíme antimykotika do několika skupin. Polyeny, azoly, echinokandiny a ostatní (kam patří prakticky pouze dnes již jen výjimečně užívaný flucytosin) [45]. Dělení a mechanismus účinku nejdůležitějších antimykotik možno nalézt v tabulce 2.5.

tab. 2.5: Používaná antimykotika v léčbě invazivních mykotických infekcí, dělení a mechanismus účinku

Léková skupina	Zástupci	Místo působení	Mechanismus působení
polyeny	amfotericin B deoxycholát	buněčná membrána	Vazba na ergosterol v buněčné membráně s následným poškozením její integrity. Zvýšení permeability buněčné stěny vede k lýze buňky.
	amfotericiny na lipidovém nosiči:		
	amfotericin B lipidový komplex (ABLC)		
	amfotericin B koloidní disperze (ABCD)		
	lipidový amfotericin B (L-AMB)		
azoly	flukonazol	buněčná membrána	Interakce s enzymy syntetizujícími ergosterol, který je součástí buněčné stěny. Výsledkem je poškození stability membrány a následná lýza buňky.
	itrakonazol		
	vorikonazol		
	posakonazol		
echo-kandiny	kaspofungin	buněčná stěna	Inhibice enzymu produkujícího 1,3-β-D-glukan, který je jednou z hlavních součástí buněčné stěny. Následně dochází ke snížení kvality buněčné stěny a ztrátě její ochranné funkce pro buňku.
	anidulafungin		
	mikafungin		
ostatní	flucytosin	mykotická RNA	Flucytosin se po vstupu do buňky metabolizuje na 5-fluorouracil a je následně inkorporován do mykotické RNA. Výsledkem je porucha tvorby RNA/DNA a zánik buňky.

[45]

2.7.1 Polyeny

Do skupiny polyenů patří amfotericin B a jeho deriváty, nystatin a natamycin. K terapii systémových mykóz se z této skupiny užívá pouze amfotericin B, který stále ještě slouží jako „zlatý standard“ léčby. K amfotericinu B se též vztahuje ve většině studií účinnost ostatních antimykotik v dané indikaci [49].

2.7.1.1 Amfotericin B

Amfotericin B je antimykotikum izolované z bakterie kmene *Streptomyces nodosus*. Má velmi široké antimykotické spektrum účinku [47]. Působí fungicidně [49].

Chemické vlastnosti: Klasický amfotericin B je lipofilní, jeho koloidní disperze s deoxycholátem (amfotericin B deoxycholát) je však činí rozpustným ve vodě. Vyvinuty byly též preparáty, v nichž je molekula amfotericinu B vázána na tukový nosič (lipozomální amfotericin B, AmBisom), na cholesterolový nosič, s kterým tvoří lipidový komplex (ABLC, Abelcet) či tuky ve formě koloidní disperze (ABCD, Amphocil) – viz tabulka 2.5 [49].

Mechanismus účinku amfotericinu B spočívá v narušení cytoplazmatické membrány mykoorganismů. K tomu dochází z důvodu navázání amfotericinu B na strukturní složku cytoplazmatické membrány – ergosterolu, čímž se poruší její celistvost. Amfotericin B navíc indukuje tvorbu kyslíkových radikálů, které způsobí lokální destrukci membrány [49].

Spektrum účinku amfotericinu B je široké, výskyt rezistencí nízký. Jako jediné antimykotikum působí též proti protozoím a zygomycetám.

Rezistenci mohou vykazovat kmeny *Pseudoallescheria boydii*, vzácně též některé druhy kvasinek, zejména *C. lusitaniae* [49].

Farmakokinetika: Amfotericin B deoxycholát se prakticky nevstřebává ze střeva, pro což nepůsobí perorální podání systémově. V léčbě systémových mykóz musí být podáván intravenózně [47]. Po aplikaci se oddělí doxycholát a volný amfotericin B, který se z 90-95 % váže na bílkoviny plazmy, načež proniká do tkání. V tkáních se kumuluje, uvolňuje se z nich jen pomalu. Eliminační poločas činí přibližně 15 dní. Z těla je vylučován v nezměněné formě žlučí. Farmakokinetika amfotericinů je velmi změněna případnou vazbou na lipidový nosič, u jednotlivých preparátů je pak docíleno lepší distribuce léčiva k cílovým tkáním. Lipidové deriváty amfotericinu B vykazují nižší nefrotoxicitu, což umožňuje vyšší dávkování [49].

Nežádoucí účinky jsou časně a pozdní. Časně účinky jsou dány pravděpodobně uvolněním prozánětlivých cytokinů a dalších působků, a to bezprostředně po aplikaci infuze či do několika hodin poté. Akutní toxicita se projevuje nauzeou, zvracením, bolestmi hlavy, svalů a kloubů, třesavkou. Tyto nežádoucí účinky lze zmírnit premedikací nesteroidních antirevmatik, kortikoidů či antihistaminik [49].

Z pozdních nežádoucích účinků stojí v popředí nefrotoxicita, která je závislá především na celkové kumulativní gramáži podaného amfotericinu B v průběhu léčby (do 2g nízká nefrotoxicita, při podání 2-4g polovina pacientů jeví známky nefrotoxicity, která je však většinou reverzibilní, při větších dávkách dochází k ireverzibilnímu poškození ledvin u většiny pacientů) [47]. Podstata nefrotoxicity spočívá ve vazbě amfotericinu B na cholesterol membrán ledvinného tubuloglomerulárního aparátu. Tímto se změní permeabilita pro některé ionty a poruší se koncentrační schopnost tubulů, v důsledku toho dochází k vyšší pasáži takto proniklých iontů do distálního tubulu, na což zpětnovazebným mechanismem prostřednictvím renin-angiotensinového systému reaguje

organismus renální vazokonstrikcí. Ta vede ke snížené perfúzi a kortikální ischemii. Stav může resultovat v renální tubulární acidózu se ztrátami sodíku, draslíku, event. hořčíku, následovanou renálním selháním. Tomuto stavu lze čelit dostatečnou hydratací a substitucí draslíku [50].

Kromě nefrotoxicity bylo občasně pozorováno i poškození jater [47], dále hematotoxicita způsobená přímou inhibicí sekrece erythropoetinu a přímého působení na kostní dřeň. Aplikace může vyvolat flebitidu, proto se amfotericin aplikuje společně s heparinem a střídají se místa vpichu. Amfotericin se může podávat i těhotným [49].

Interakce s amfotericinem B nejsou nikterak významné, je vhodné se vyvarovat současnému použití dalších nefrotoxických léčiv (aminoglykosidy, nefrotoxická cytostatika, cyklosporin A) [49].

Dávkování: Při systémové mykóze se podává 0,3–1 mg/kg 1x denně konvenčního amfotericinu B intravenózně, do maximální celkové kumulativní dávky 4g. Amfotericiny vázané na lipidový nosič se podávají v dávkách 3–5x vyšších [49]. Dávkování u různých derivátů amfotericinu B je shrnuto v tabulce 2.6.

tab. 2.6: Srovnání konvenčního amfotericinu B s amfotericiny na lipidovém nosiči

amfotericin B	obchodní název	částice, lipidový nosič	velikost částic	denní dávka
konvenční amfotericin B	Fungizone	micely	< 25 nm	0,3–1 mg/kg
lipozomální	AmBisome	lipozomy	80–90 nm	3–5 mg/kg
koloidní disperze (ABCD)	Amphotec	disky (cholesterolsulfátu)	122 nm	3–4 (-8) mg/kg
lipidový komplex (ABL C)	Abelcet	pentle	500–5 000 nm	5 mg/kg

[49]

2.7.2 Azoly

Azoly jsou antimykotické substance, které obsahují imidazolový nebo triazolový kruh [47]. Do klinické praxe se dostaly v roce 1967. V léčbě systémových mykóz se dnes využívají triazoly flukonazol, vorikonazol a itrakonazol, v budoucnu snad i posakonazol (prozatím nebyla vypracována přesvědčivá studie prokazující vhodnost užití posakonazolu v léčbě systémových mykóz) [45]. Z imidazolů se používá, avšak dnes již méně, ketokonazol. Azoly působí fungistaticky [49].

Mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy ergosterolu, který je hlavní komponentou cytoplasmatické membrány mykoorganismů. Syntéza ergosterolu z lanosterolu je závislá na katalytickém působení fungálního cytochromu P450. Azoly však blokují funkci tohoto cytochromu. Následný nedostatek ergosterolu a akumulace aberantních sterolů vedou k zániku buňky [49].

Spektrum účinku azolů se s novými preparáty stále rozšiřuje. Flukonazol účinkuje spolehlivě na většinu kandid a kryptokoky, avšak *C. krusei* a *aspergily* jsou pravidelně rezistentní. *Candida glabrata* vyvíjí rezistenci. Vorikonazol a posakonazol jsou účinné vůči flukonazol-rezistentní *C. krusei*, avšak často nepůsobí na *C. glabrata*. Itrakonazol, vorikonazol a posakonazol jsou účinné též proti *aspergilům* [49].

Farmakokinetika je u každého azolu poněkud odlišná. Obecně jsou azoly lipofilní, pouze flukonazol je spíše hydrofilní, z čehož plynou výše zmíněné rozdíly ve farmakokinetice. Flukonazol a vorikonazol mají dobrou biologickou dostupnost. Itrakonazol se vstřebává nespolehlivě. Tento problém byl částečně vyřešen perorálním podáním itrakonazolu v roztoku obsahujícím derivát cyklodextranu. Eliminace flukonazolu probíhá močí v nezměněné formě, ostatní azoly podléhají biotransformaci na cytochromu p-450 a jsou vylučovány močí či žlučí. [47][49].

Nežádoucí účinky: Azoly interferují se syntézou steroidních hormonů (kortisolu a androgenů). Zejména u ketokonazolu je při dlouhodobějším podávání zaznamenán významný antiandrogenní efekt. Ve vysokých dávkách (400 mg denně) byl u ketokonazolu pozorován hepatotoxický efekt. U novějších preparátů (vorikonazol, itraconazol) [47] je však bezpečnostní profil příznivý [49].

Interakce: Vstřebávání perorálně přijímaných azolů negativně ovlivňuje nedostatečná acidita žaludeční šťávy (H₂ blokátory, inhibitory protonové pumpy). Mimo flukonazolu jsou všechny azoly substráty i inhibitory cytochromových enzymů hepatocytu, převážně izoenzymu CYP3A4. V důsledku kompetice o tyto enzymy azoly interferují s mnoha léčivy – deriváty sulfonyl-urey, warfarinem, fenytoinem, benzodiazepiny (s významným prohloubením a prodloužením účinku), digoxinem, blokátory kalciového kanálu a dalších antiarytmik, cyklosporinu, vinkristinu, některých antihistaminik (až s rizikem prodloužení QT intervalu a vznikem arytmie typu torsades de pointes). Vorikonazol je substrátem a zároveň i inhibitorem některých izoenzymů, na což se musí pamatovat především u pacientů po transplantaci, kterým je nutné redukovat dávku cyklosporinu a takrolimu [49].

Dávkování: **Flukonazol** se dle závažnosti onemocnění podává v dávkách 3-12 mg/kg per os. Avšak v případě nutnosti (např. u kryptokokové meningitidy) lze intravenózně podávat až 1200 mg flukonazolu denně bez závažných vedlejších účinků [51]. **Itraconazol** se dává 3–5 mg/kg 2x denně p.o. s jídly, suspenze pak bez závislosti na jídle. Vzhledem k nefrotoxicitě cyklodextranu v podávaném roztoku není možno dávku itraconazolu navyšovat. Terapie **vorikonazolem** se obvykle zahajuje parenterálně. Nejdříve se za prvních 24 hodin podá během 12 hodin nasycovací dávka 6 mg/kg/12hod. i.v., udržovací dávka činí 4mg/kg/12 hodin. Dávkování perorálního vorikonazolu se určuje dle váhy pacienta, nad 40 kg je nasycovací dávka prvních 24 hodin

400 mg/12 hod. p.o., udržovací pak 200 mg/12hod. jednu hodinu před či po jídle [49].

2.7.3 Echinokandiny

Hlavní zástupce echinokandinů je kaspofungin, dále pak mikafungin a anidulafungin [49]. V poslední době je diskutována jejich možná vyšší účinnost při léčbě diseminovaných kandidóz ve vztahu k ostatním antimykotikům. Někteří autoři upřednostňují echinokandiny v léčbě invazivní kandidózy před flukonazolem. Toto tvrzení odůvodňují především jejich fungicidním účinkem na kvasinky, na rozdíl od fungistatického flukonazolu [63]. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) anidulafunginu je v porovnání s flukonazolem nižší. Anidulafungin je v terapii invazivní kandidózy u neutropenických pacientů pravděpodobně účinnější než flukonazol [64]. Vzrůstající rezistence kvasinek k azolům, příznivá farmakokinetika a nízký výskyt nežádoucích účinků echinokandiny předurčují k širokému uplatnění v léčbě diseminovaných kandidóz.

Mechanismus účinku je odlišný od ostatních antimykotik, což je činí vhodné k možnosti kombinované léčby s azoly či polyeny. Principem účinku je inhibice 1,3- β -d-glukan syntetázy, což vede k nestabilitě plazmatické membrány hub a jejich lýze. Na kandidy působí echinokandiny fungicidně, na ostatní mykoorganismy fungistaticky [49].

Spektrum účinku echinokandinů je široké. Účinkují na kandidy i aspergily, *Saccharomyces cerevisiae* a cisty *Pneumocystis jirovecii*. Není však účinný na kryptokoky. Echinokandiny brání kandidám v tvorbě biofilmu na umělém povrchu (katétry). Mají dlouhý postantifungální efekt (5–6 hodin po jednorázové expozici) [49].

Farmakokinetika: Echinokandiny se nevstřebávají ze střeva. Jsou metabolizovány v játrech, avšak odlišnými metabolickými drahami než ostatní antimykotika. V játrech, slezině, plicích a ledvinách dosahuje koncentrace farmaka identických hladin jako v krevní plazmě [49]. V moči, mozkomíšním moku a sklivci jsou naopak koncentrace zanedbatelné [49]. Distribuční poločas anidulafunginu činí pouze 30–60 min. V plazmě se více než 99% anidulafunginu váže na plazmatické bílkoviny [66].

Nežádoucí účinky jsou u echinokandinů zanedbatelné, jsou lépe snášeny než-li amfotericin B, srovnatelně s flukonazolem. **Interakce** nejsou rovněž nikterak významné [49][47].

Dávkování: je nutná vysycovací dávka 70 mg/1.den, další dny 50 mg/den. U pacientů se závažnou jaterní lézí je vhodné redukovat dávku na 35 mg denně [49].

2.7.4 Flucytosin

Chemicky se jedná o fluorovanou pyrimidinovou bázi 5-fluorocytosin [49] [47].

Mechanismus účinku: Flucytosin je jako antimetabolický pyrimidinový analog inkorporován do tRNA a rRNA houby, čímž zablokuje proteosyntézu. Navíc současně zasahuje do syntézy DNA inhibicí enzymu thymidylát syntetázy. Flucytosin je do buňky aktivně transportován pomocí membránové cytosin-permeázy. V cytoplazmě je přeměněn deaminací na aktivní metabolity [49]. Deaminací vzniká též 5-fluorouracil, který je antimetabolit metabolismu nukleových kyselin. Vznik 5-fluorouracilu z 5-fluorocytosinu není katalyzován v buňkách teplokrevných živočichů, což je základní předpoklad aplikovatelnosti flucytosinu v humánní medicíně. 5-fluorouracil je hojně využíván jako cytostatikum

u onkologických pacientů. 5-fluorouracil je kompetiční inhibitor uracilu při tvorbě RNA, interferuje však i se začleněním thymidinu do DNA [47]. Účinek flucytosinu je fungistatický, u kandid je pozorován navíc postantifungální efekt [49][47].

Spektrum účinku: Flucytosin působí spolehlivě na kandidy, kryptokoky. Účinek v léčbě aspergilózy je nejistý. Často se vyvíjí rezistence [47][49].

Farmakokinetika: Flucytosin má lipofilní molekulu, pro což má vysokou dostupnost a širokou orgánovou distribuci. Prakticky se neváže na bílkoviny plazmy [49].

Nežádoucí účinky jsou pozorovány při vyšších sérových hladinách (nad 100 mg/l). Především se jedná o hematotoxicitu. Ta je vysvětlována přeměnou malého množství flucytosinu na 5-fluorouracil pomocí střevních bakterií [49].

Dávkování: Obvykle se podává 600–800 mg/kg/denně ve 4 dávkách i. v., popř. p. o. [49].

Část B

3 Případové studie

Na následujících stránkách jsou popsány tři případové studie pacientů s diagnózou kandidové sepsy, kteří byli léčeni na anesteziologicko-resuscitační klinice fakultní nemocnice. U jednotlivých případů je zhodnocen průběh onemocnění, diagnostický a terapeutický postup. Terapeutické přístupy jsou porovnány se současnými světovými trendy v léčbě systémových kandidóz.

3.1 Pacient 1 (Barbora B.)

37letá kvadraparetická pacientka se sclerosis multiplex na chronické kortikoterapii. V roce 2006 prodělala autologní transplantaci kostní dřeně. Trpí chronickými záněty močových cest.

Pacientka přijata na interní kliniku pro týden trvající respirační infekci. I přes nasazenou empirickou antibiotickou terapii postupně zhoršování stavu. Již při příjmu na skiagramu hrudníku počínající infiltrativní změny vpravo. Navzdory terapii progreduje respirační insuficience – SpO₂ 81%, tachypnoe 40/min. Pacientka byla proto 3. den hospitalizace intubována (OTI) a napojena na umělou plicní ventilaci (UPV). Vzhledem k celkovému stavu byla přeložena na anesteziologicko-resuscitační kliniku. Zde další zhoršování ventilačních parametrů - nutnost zahájení vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV). Již 3. den hospitalizace potvrzena H1N1 pozitivita. Jako infekční patogen způsobující pneumonii byla identifikována 5. den *Candida albicans* (diagnostikováno real-time PCR ze séra). Opakovaně identifikována *Candida albicans* ve sputu. Hemokultury byly po celou dobu hospitalizace negativní. Pacientka nebyla neutropenická.

5. den v terapii nasazen anidulafungin. Od 5. dne na konvenční ventilaci, 6. den však rozvoj podkožního emfyzému na obličeji a krku,

přes negativní RTG i USG nálezy ve smyslu pneumothoraxu zadrénovány oba hemithoraxy (na CT pouze pneumomediastinum, nepravděpodobnější je perforace v oblasti trachey při pokusech o kanylaci véna subclavia). Po úpravě uložení orotracheální kanyly emfyzém postupně ustupuje. 7. a 8. den je pacientka střídavě na konvenční ventilaci s vysokými hladinami PEEP (positive end-expiratory pressure) a HFOV. Od 8. dne stav umožňuje snižování PEEP a FiO_2 pod 0,6, následně regrese podkožního emfyzému. Provedena punkční tracheostomie. 9. den opět vzestup CRP, febrilní, nasazeny karbapenemy, a pro absenci efektu od 11. dne i vancomycin. Dominuje kritické oxygenační selhání opět s nutností HFOV. 14. den opět barotrauma s pravostranným PNO a selháním oběhu. Zavedena hrudní drenáž vpravo na aktivní sání. Po zlepšení ventilačních parametrů pacientka převedena 19. den hospitalizace zpět na konvenční ventilaci, zpočátku s nutností vysokých hladin PEEP i FiO_2 . Vzhledem k febriliím a vzestupu zánětlivých markerů rozšířena ATB terapie o amikacin. Od 20. dne postupné zlepšování ventilačních parametrů. 21. den odstraněna hrudní drenáž, bronchoskopická toileta dýchacích cest, zahájeno odtlumování. 27. den je pacientka v kontaktu, spolupracuje, část dne toleruje ventilaci s nízkou tlakovou podporou. Postupné prodlužování intervalů spontánní ventilace. Od 38. dne pacientka spontánně ventilující přes tracheální kanylu. 40. den dekanylace, spontánní ventilace sufficientní, obnovován příjem per os.

43. den překlad na JIMP interní kliniky. Při překladu pacientka zcela při vědomí (kvadruparesa při RS), afebrilní. Kardiopulmonálně stabilizována - TK 130/80, TF 97/min, SpO_2 93% při distanční O_2 terapii, frekvence dechová 20/min., expektorace dostatečná. [55]

Komentář:

U pacientky s velmi vážným základním onemocněním sehrálo v patogenezi kandidové sepse pravděpodobně roli několik faktorů. Za nejdůležitější rizikový faktor nemocné považují chronickou

kortikoterapii. Další nepříznivý faktor je permanentní močový katetr, který má pacientka pro kvadruparézu zaveden dlouhodobě. V tomto případě se nejspíše jednalo primárně o pneumonii způsobenou virem H1N1, v jejímž terénu se vyvinula pneumonie kandidová. Otázkou zůstává původ kandidózy. Velká většina kandidových pneumonií je hematogenního původu, diskutuje se však i možnost primární, aerogenně zanesené pneumonie [57]. V tomto případě pneumonie vznikla velmi pravděpodobně v souvislosti s hematogenním rozsevem *Candidy*, jejíž ložisko mohlo být např. v močových cestách či jinde v těle. Méně pravděpodobnou možností je vývoj pneumonie na podkladě kolonizace dýchacích cest *Candidou*, která progredovala při chronické kortikoterapii a akutní virové pneumonii v sekundární kandidovou pneumonii a manifestovala se jako respirační selhání. Svou roli v patogenezi stavu by v tomto případě mohla hrát též nedostatečná ventilace plicní při upoutání pacientky na lůžko. Populace pacientů po transplantaci kostní dřeně je nejrizikovější skupinou pro vznik systémových mykóz [58], avšak s odstupem 4 let tento fakt nehrál dle mého názoru roli. RTG snímek pacientky pořízený 20. den hospitalizace je označen jako skiagram 1.

Vzhledem k pozitivnímu výsledku RT-PCR, *Candidě* ve sputu, přítomnosti klinických a rentgenologických známek pneumonie, významných rizikových faktorech a neúčinnosti antibiotické terapie byla pravděpodobnost invazivní mykotické infekce vysoká. I přes fakt, že kandidová pneumonie je velmi vzácné onemocnění [67], se při diferenciální diagnóze původce pneumonie na možnost kandidové infekce myslelo. Terapie byla započata bez zbytečného prodlení, což bylo pro další vývoj onemocnění klíčové. Pacientka s významnými rizikovými faktory invazivní kandidózy byla klinicky v závažném stavu, proto bylo na místě podání echinokandinu. Terapeutický postup byl v souladu se současnými trendy v léčbě invazivních kandidóz. Mortalita kritického respiračního selhání při kandidové sepsi je extrémě vysoká, z čehož lze usuzovat na velmi dobrou odezvu na zvolenou terapii a příkladnou intenzivní péči.

Skiagram 1



[55]

Popis skiagramu 1:

Snímku dominuje obraz centrálního městnání s maximem v levém podklíčkovém poli. Dále je možno vidět centrální žilní katetr zavedený do horní duté žíly z levé strany. V pravém hemithoraxu je zaveden drén [55].

3.2 Pacient 2 (Ludmila K.)

81letá pacientka s anamnézou diabetu mellitu II. Typu na inzulinoterapii, hypertenze, ischemické choroby srdeční.

Nyní několik dní trvající bolesti břicha, zvracení, měla černou stolicí. Byla přijata na chirurgické oddělení okresní nemocnice. Zde zjištěna meléna, anemie (Hg 41g/l). Postupně progrese oběhového selhání až do zástavy dechu (stav komplikován aspirací do plic). Pacientka byla zaintubována (OTI) a uměle ventilována (UPV). Po domluvě převezena tentýž den na anesteziologicko-resuscitační kliniku. Během transportu aplikovány 2 jednotky erymasy.

Po příjmu na fakultní pracoviště zahájena masivní volumosubstituce včetně krevních derivátů a katecholaminové podpory oběhu. Provedena fibroskopie s nálezem rozsáhlé nekrvácející ulcerace na přechodu pyloru a duodena se stenózou. Dále CT hrudníku a břicha s nálezem atelektázy velké části dolního plicního laloku vlevo a rozsáhlého pneumoperitonea. Chirurg indikuje urgentní operační výkon, kde nález dvojnásobně perforovaného vředu duodena a pyloru na ventrální stěně s rozvinutou peritonitidou. Provedena sutura defektů, včetně omentoplastiky, laváž dutiny břišní. 2. den hospitalizace postupně oběhová stabilizace a částečná úprava vnitřního prostředí, febrilní, elevace zánětlivých parametrů. Večer nově fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, podán kontinuálně amiodaron. 3. den hospitalizace zaznamenán intestinální obsah v břišním drénu, pro což je indikována operační revize. Provedena resutura dehiscence sutury vředu duodena, dále nutno zresekovat 1,5 m gangrenózního střeva. Po výkonu částečné zlepšení stavu (zpomalení AS, snižování oběhové podpory). 4. den opět stolice v břišních drénech – relaparotomie – opětovně defekt duodena pod včerejší suturou, při revizi duodena nález suspektního tumoru pankreatu, který částečně obturuje lumen – vzhledem ke klinickému stavu radikální výkon neindikován – pouze biopsie a gastroenteroanastomóza. 5. den z drénů, sputa

a peritoneálního výpotku hlášena smíšená flóra, včetně *Candida albicans* a *Candida glabrata*, opět suspektně žlučový odpad pánevními drény. Zahájena terapie anidulafunginem. Hemokultura byla po celou dobu hospitalizace negativní. 6. den přetrvává těžká oběhová nestabilita. 8. den částečně zastabilizován oběh za cenu vysoce pozitivní tekutinové bilance, rozvoj non-oligurického selhání ledvin v rámci multiorgánového selhávání. 9. den břišní drény odvádí opět střevní obsah – další operační revize, prokázána dehiscence sutury vředu – provedena resutura. 11. den střevní obsah z neuzavřené laparotomie i z břišních drénů. 12. den chirurgické konzilium další nitrobřišní výkon vzhledem ke stavu a průběhu onemocnění neindikuje. Prognóza je vysoce nepříznivá. Další progresse multiorgánového selhání, bez terapeutické odpovědi na navyšovanou terapii. Stav hodnocen jako irreverzibilní fáze septického šoku. 13. den z rozhodnutí velké vizity přistoupeno k racionalizaci terapie dle etických kautel. 1. den v 9:46 exitus letalis [55].

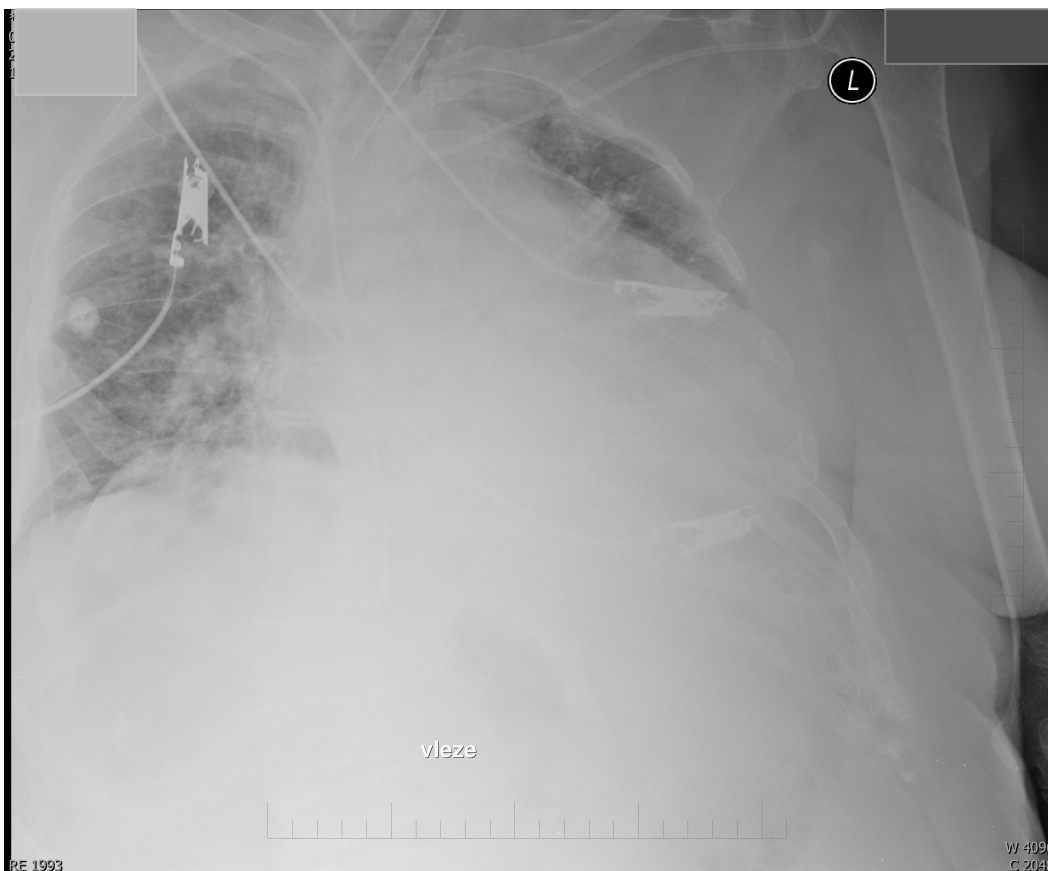
Komentář:

O diagnóze diseminované kandidózy není u pacientky pochyb vzhledem k pozitivnímu kultivačnímu vyšetření z peritoneálního výpotku a nitrobřišních drénů (viz kap. 1.4) a klinickému obrazu těžké sepse. *Candida* byla nejspíše původem z gastrointestinálního traktu a do břišní dutiny pronikla v rámci perforace GIT. Dalším významným rizikovým faktorem byl samotný kritický stav. Rizikovým faktorem, který podle mého názoru v tomto případě nehrál významnou roli, je diabetes mellitus II. typu v anamnéze.

Jelikož byla diagnóza diseminované kandidózy potvrzena, nebylo třeba provádět další diagnostiku systémové kandidové infekce (RT-PCR, mannan, 1,3- β -d glukán) a 5. den byla započata léčba anidulafunginem. Pacientka byla v kritickém stavu, echinokandin byl tedy indikován v souladu se současnými doporučeními [45]. Již 2. den hospitalizace dosahovala pacientka v hodnocení *Candida* score (viz podkap. 2.6.1)

signifikantně vyššího rizika rozvoje diseminované kandidózy (< 2,5). Dle Eggimanna je navíc u pacientů s recidivujícími perforačními příhodami v oblasti dutiny břišní, zejména při dehiscenci anastomóz, vhodná profylaktická léčba flukonazolem 400mg/den. Tato profylaxe v jeho studii osminásobně snížila incidenci diseminovaných mykotických infekcí u těchto pacientů [35]. Z tohoto důvodu si myslím, že bylo vhodné indikovat empirickou (preemptivní) léčbu flukonazolem dříve. Příčinou úmrtí pacientky však nebyla diseminovaná kandidová infekce, nýbrž mnohočetné chirurgické komplikace náhlé břihody břišní komplikované rozvojem multiorgánového selhání a aspirační pneumonie. Skiagram hrudníku pořízený v den příjmu je označen jako skiagram 2.

Skiagram 2



[55]

Popis skiagramu 2:

Na snímku je vidět celková dilatace srdce s obrazem městnání v malém oběhu, dále atheroskleróza aorty s kalcifikacemi v oblouku. Přítomná je zmnožená plicní kresba. Oboustranný fluidothorax. Centrální žilní katetr možno pozorovat bilaterálně infraklavikulárně, promítá se do předpokládaného průběhu horní duté žíly. Konec endotracheální krajiny ve výši Th4.

3.3 Pacient 3 (Jiří M.)

58letý non-neutropenický pacient s anamnézou hypertenze, ischemické choroby srdeční a vředové choroby gastroduodenální. V roce 2006 prodělal centrální mozkovou příhodu, v roce 1982 operaci typu Billroth II.

Pacient se podrobil adhesiolýze pro ileosní stav. Pooperační průběh byl klidný, obnovena pasáž střevní. 3. pooperační den náhle dušný, mramoráž končetin, sinusová tachykardie. Byla vyslovena suspekce na embolizaci plicní, diferenciatně-diagnosticky počínající sepsy. Vzhledem k respirační insuficienci byl pacient přeložen na anesteziologicko-resuscitační kliniku.

CT plic potvrzuje jak plicní embolii, tak bilaterální pneumonii. Zahájena heparinizace a empirická antibiotická terapie. 2. den hospitalizace však dochází k progresi šokového stavu a respirační insuficienci s nutností orotracheální intubace (OTI) a umělé plicní ventilace (UPV). 3. den hospitalizace bronchoskopie s odběrem vzorku na mikrobiologii, úprava antibiotik podle nálezu (ve sputu *E. coli* masivně a *Streptococcus* sp., *Candida albicans* a *Candida glabrata*). Nález *Escherichia coli* též ve stěru z rány a z nitrobřišního drénu. Pacient převeden na podpůrnou ventilaci. 5. den vzhledem k přetrvávající elevaci zánětlivých parametrů a febriliím změna antibiotika na imipenem. V 6. a 7. dnu progrese septického šoku s rozvojem multiorgánové dysfunkce (oběhu, ventilace, koagulace, játerních funkcí, ledvin). Sonografické vyšetření břicha s nálezem drobné cholecystolithiasy, se známkami cholecystitis. Kontrolní CT plic a břicha 7. den s nálezem progrese zánětlivých změn obou plicních křídel a fluidotoraxů. Pro anurické renální selhání zahájena kontinuální náhrada ledvinných funkcí (CRRT). 7.-15. den hospitalizace opakovaně potvrzen mikrobiologickou laboratoří záchyt *Candidy albicans* v hemokultuře, mikroskopicky potvrzeno. 7.-15. den opakovaný záchyt kandidurie. Pozitivní nález kandidy ve stěru

z hrdla. K terapii byl od 7. dne užít anidulafungin. 9. den byl pacient oběhově stabilní, mírné zlepšení oxygenace, 13. den ukončení CRRT. Kontrolní CT plic s výraznou regresí nálezu na plicích. Vzhledem k anurii na maximální dávce furosemidu opět CRRT. Daří se snižovat FiO_2 + PEEP, výrazná redukce NORA, afebrilní, zánětlivé parametry stagnují zvýšené, zlepšení příjmu do nasogastrické sondy (NGS). 17. den pro nepostupující weaning punkční tracheostomie. 18. den dehiscence laparotomie, fasciitida, ošetřováno betadinou a flaminalem. RTG hrudníku provedený 18. den hospitalizace je označen jako skiagram 3. Od 19. dne pacient oběhově stabilní se sklonem k hypertenzi. Zahájen ventilační weaning, obnova spontánní diurézy – vysazení CRRT. 21. dne se daří přepojování na Ayre-T, oběhově a ventilačně stabilní. Od 22. dne opět progresse renálních parametrů při obnovené diureze, opět zahájena CRRT, která byla ukončena 28. den.

29. den hospitalizace pacient předán k další terapii na chirurgickou JIP, afebrilní, při vědomí, spolupracuje. Dýchá spontánně dostatečně, bez nutnosti O_2 terapie. Odkašlává. Oběhově stabilní, sklon k hypertenzi. Břicho klidné, přijímá per os. Rána po laparotomii částečně rozpuštěna, přítomna fasciitis. Renální laboratorní parametry hraniční, zatím bez CRRT [55].

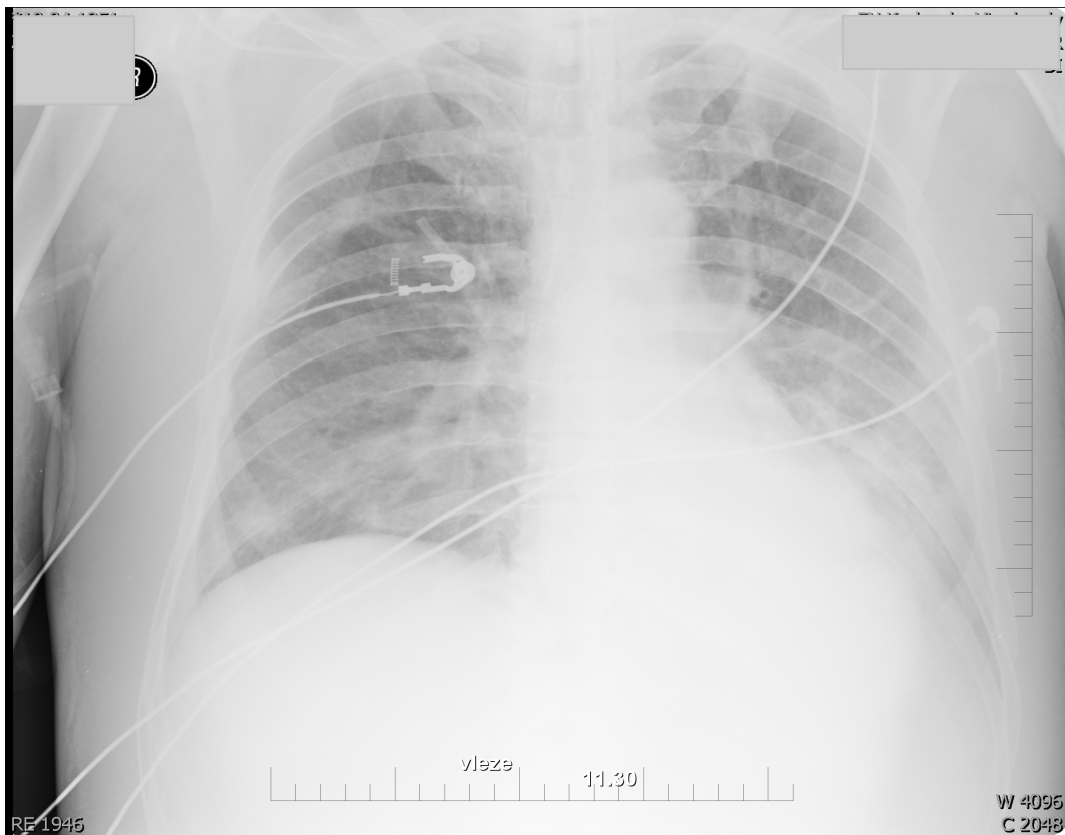
Komentář:

Vzhledem k pozitivní hemokultivaci *Candidy albicans*, mikroskopickému potvrzení a klinické symptomatice septického syndromu je diagnóza kandidové sepse jistá [52]. V tomto případě se jednalo o komplikaci chirurgického výkonu v dutině břišní, což je důležitý rizikový faktor vzniku kandidové sepse. Pravděpodobně byla též přítomna kolonizace pacienta *Candidou*, která se v současné době považuje za nejzásadnější rizikový faktor vzniku diseminované kandidózy [18][12] [19]. Zdrojem nákazy byla nejpravděpodobněji kolonizace na kůži či ve střevě. Stav byl komplikován pooperační plicní embolií, což společně

s pneumonií vedlo k akutní respirační insuficienci. Pneumonie byla nejspíše smíšeného (kandidového + E. coli) původu. Candida albicans do plic diseminovala hematogenně. Vzhledem k pozitivě hemokultury nebylo již třeba provádět další vyšetření krve na přítomnost Candid (mannan, RT-PCR). E. coli se do plic rozšířila vinou komplikace orotracheální intubace (OTI) při operaci (v důsledku aspirace z kolonizovaných dýchacích cest) či hematogenně, což je ovšem méně pravděpodobné vzhledem k negativě hemokultur na E. coli.

Klinický stav se vyvinul do obrazu septického šoku s multi-organovou dysfunkcí a renálním selháním. Vzhledem k faktu, že od 2. dne hospitalizace byla antibiotika nasazena cíleně dle citlivosti vůči E. coli, domnívám se, že za progresi stavu po prvních 5 dnech hospitalizace je zodpovědná již pouze kandidová infekce. Pro tuto tezi svědčí též markantní zlepšení klinického a radiologického stavu po nasazení antimykotika. Dle testů citlivosti byla Candida vnímavá ke všem používaným skupinám antimykotik. Vzhledem k závažnosti pacientova stavu bylo po stanovení diagnózy kandidové sepse v souladu se současnými guidelines indikováno nasazení anidulafunginu. Podle Candia score (viz podkap. 2.6.1) pacient vykazoval signifikantně vyšší riziko vzniku kandidové sepse až v momentě, kdy se u něj rozvinul obraz syndromu těžké sepse (6. den). Preemptivní či empirická terapie (např. flukonazolem) nemohla být realizována vzhledem k faktu, že bylo agens identifikováno časně a byla indikována léčba echinokandinem. Terapie probíhala dle současných doporučení v léčbě kandidové sepse.

Skiagram 3



[55]

Popis skiagramu 3:

Plicní křídla jsou rozvinutá. V obou dolních polích plicních parakardiálně jsou obláčkovitá zastínění charakteru zánětlivých změn. Hily jsou hyperemické. Paravertebrálně vpravo do výše Th7 možno sledovat centrální žilní katetr zavedený v pravé podklíčkové krajině [55].

Závěr

Práce se věnovala problematice diseminované kandidózy, jež je významnou nosokomiální infekcí a neustále nabývá na významu. V první části práce je předložen přehled současných teoretických poznatků o diseminované kandidóze. Popsal jsem nejčastější původce a změny spektra druhů *Candid* způsobujících septické stavy v posledních desetiletích. Předmětem dalších kapitol je současný výskyt invazivní kandidózy a rizikové faktory vzniku. Dále jsou popsány možnosti účinné prevence vzniku onemocnění a současná doporučení a trendy v léčbě systémových kandidóz.

Ve druhé části práce jsou uvedeny tři případové studie pacientů s diagnózou diseminované kandidózy. Pacienti byli hospitalizováni na anesteziologicko-resuscitační klinice fakultní nemocnice. U jednotlivých pacientů byl popsán průběh onemocnění, diferenciálně-diagnostická rozvaha a diagnostický postup. Zvolená terapie byla porovnána se současnými doporučeními v léčbě těchto stavů. Dle mého názoru pracoviště diagnostikovalo a léčilo diseminovanou sepsi dle doporučených postupů, na základě prostudování dostupné literatury se však domnívám, že v jednom případě mohla být zahájena profylaktická léčba dříve. Prognóza všech tří pacientů byla velmi nejistá. U dvou pacientů měla léčba dobrý efekt a mykotická infekce byla vyléčena. V jednom případě došlo k exitus letalis pacientky, příčinou úmrtí však nebyla diseminovaná kandidová infekce, nýbrž mnohočetné chirurgické komplikace náhlé příhody břišní komplikované rozvojem multiorgánového selhání a aspirační pneumonie.

Souhrn

Práce se zabývá problematikou kandidové systémové nákazy. První část práce pojednává o současných možnostech v prevenci, diagnostice a terapii kandidové sepse. Ve druhé části jsou uvedeny tři případové studie pacientů s diagnózou kandidové sepse. Byl popsán zvolený diagnostický a terapeutický postup, který byl porovnán se současnými znalostmi a doporučeními v léčbě.

Summary

My diploma paper focuses on systemic candidiasis. The first part of the paper deals with current possibilities in prevention, diagnostics and therapy of Candida sepsis. In the second part I introduced three case studies of patients with Candida sepsis diagnosis. It describes the selected diagnostic and therapeutic process, which is confronted with the current state of knowledge in the management of candidiasis.

Seznam použité literatury

- [1]: Ševčík P., Černý V., Vítovec J. et al.: Intenzivní medicína, Galén 2003, str. 97-99.
- [2]: Zazula R., Průcha M.: Úskalí imunomodulační léčby sepsy, Mezioborové přehledy, [online] <http://www.solen.cz/pdfs/int/2007/07/10.pdf> , 1.5.2010, 18:28.
- [3]: Holub M., Závada J.: Komentář k článku, [online] <http://kmil.trios.cz/kmil06044d.htm>, 30.4.2010, 13:48.
- [4]: Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, Chest 1992; 101:1644-1655. in Holub M., Závada J.:Komentář k článku, [online] <http://kmil.trios.cz/kmil06044d.htm>, 30.4.2010, 13:48.
- [5]: Beneš J.: Infekční lékařství, Galén 2009, str. 33-34
- [6]: Graninger W. et al: Treatment of Candida albicans fungaemia with fluconazole, Journal of Infection (1993) 26, I33-I46.
- [7]: Lopez-Berestein G., Bodey G.P., Fainstain V., Keating M., Frankel L.S., Zeluff B., Gentry L., Mehta K.: Treatment of systemic fungal infections with liposomal amphotericin B., Arch Intern Med 1989; x49: 2533-2536 in Treatment of Candida albicans fungaemia with fluconazole, Graninger W.et al., Journal of Infection (1993) 26, I33-I46.
- [8]: Yap H.Y. et al.: Epidemiology and outcome of Candida bloodstream infection in an intensive care unit in Hong Kong Hong Kong Med J 2009;15:255-61.
- [9]: Eggimann P, Garbino J, Pittet D.: Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients, Lancet Infect Dis 2003;3:685-702 in Yap H.Y. et al., Epidemiology and outcome of Candida bloodstream infection in an intensive care unit in Hong Kong Hong Kong Med J 2009;15:255-61.
- [10]: Kolář M.: Infekce u kriticky nemocných, Galén 2008, str. 250.
- [11]: Tomšíková A., Nosokomiální mykózy, Nakladatelství Karolinum 2003, str. 18-23
- [12]: Mean M., Marchetti O., Calandra T.: Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit , Critical Care 2008, 12:204 (doi:10.1186/cc6212).
- [13]: Marchetti O., Bille J., Fluckiger U., Eggimann P., Ruef C., Garbino J., Calandra T., Glauser M.P., Tauber M.G., Pittet D.: Epidemiology of infections in high-risk candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1990-2001, Clin. Infect. Dis. 2004, 38:311-320.
- [14]: Pfaller et al.: Results from the ARTEMIS DISK global Antifungal Surveillance study 1997-2005, Clin. Microbiol. 2007, 45:1735-1745 in Mean M., Marchetti O., Calandra T., Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit , Critical Care 2008, 12:204 (doi:10.1186/cc6212).
- [15]: Jandourek A., Brown P., Vazquez J. A.: Community-acquired fungemia to a multiple azole-resistant strain of Candida tropicalis, Clin. Infect. Dis. 29, 1583-1584, 1999 in Tomšíková A., Nosokomiální mykózy, Nakladatelství Karolinum 2003, str. 18-23.
- [16]: Marr K. A. et al.: Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: Evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole, J. Inf. Dis. 181., 309-316, 2000 in Tomšíková A., Nosokomiální mykózy, Nakladatelství Karolinum 2003, str. 18-23.
- [17]: Rangel-Frausto M. et al.: National epidemiology of mycosis survey (NEMIS): Variations in rates of bloodstream infections due to Candida species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units, Clin. Infect., Dis. 29., 253-258, 1999 in Tomšíková A., Nosokomiální mykózy, Nakladatelství Karolinum 2003, str. 18-22.
- [18]: Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk E., Auckenthaler R.: Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients, Ann Surg 1994, 220:751-758.
- [19]: Dimopoulos G., Karabinis A., Samonis G., Falagas M.E., Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients, a prospective comparative study, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007, 26:377-384.
- [20]: Knaus W.A., Draper E.A, Wagner D.P., Zimmerman J.E.: APACHE II: a severity of disease classification system, Crit Care Med 1985; 13:818-29.
- [21]: Ming-Fang Cheng et al.: Risk factors for fatal candidemia caused by Candida albicans and non-albicans Candida species, BMC Infectious Diseases 2005, 5:22, doi:10.1186/1471-2334-5-22.
- [22]: Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., Leon-Gil C., Martinez-Gonzalez J., Leon-Regidor M.A., Ibanez-Lucia P., Torres-Rodriguez J.M.: Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. Intensive Care Med 1997, 23:23-30.

- [23]: Reiss E., Morrison C.J.: Nonculture methods for diagnosis of disseminated candidiasis, *Clin Microbiol Rev* 1993, 6:311-323.
- [24]: Ascoglu S. et al.: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus, *Clin Infect Dis* 2002, 34:7-14.
- [25]: Tomšíková A.: Nosokomiální mykózy, Nakladatelství Karolinum 2003, str. 53-63.
- [26]: Beneš J.: Infekční lékařství, Galén 2009, str. 312-314.
- [27]: Kocmanová I., Ráčil Z., přednáška: Diagnostika mykotických infekcí v mikrobiologické laboratoři. 6.5. 2010, 12:40,
[online] www.detskaonkologie.cz/medical/prezentace/Nekultivacni%20prukaz%20mykotickych%20infekci.pdf.
- [28]: Univerzální průkaz DNA mikromycet patogenních hub: [online]: (UNF-PCR),
[http://www.ifcor.cz/info.php?item=Univerz%C3%A1ln%C3%AD%20pr%C5%AFkaz%20DNA%20mikromycet%20patogenn%C3%ADch%20hub%20\(UNF-PCR\),IFCOR99,6.5.2010,15:25](http://www.ifcor.cz/info.php?item=Univerz%C3%A1ln%C3%AD%20pr%C5%AFkaz%20DNA%20mikromycet%20patogenn%C3%ADch%20hub%20(UNF-PCR),IFCOR99,6.5.2010,15:25).
- [29]: Haber J., Novák I.: Systémové mykózy na JIP – nové diagnostické a léčebné možnosti, *Anest. intenziv. Med.*, 16, 2005, č. 4, s. 197-202.
- [30]: Parker J.C.: The potentially lethal problem of cardiac candidosis, *Am. J. Clin. Pathol.*, 73., 356-361, 1980 in Tomšíková A.: Nosokomiální mykózy, Nakladatelství Karolinum 2003, str. 53-63.
- [31]: Guery B. P. et al.: Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment, *Intensive Care Med* (2009) 35:206–214, DOI 10.1007/s00134-008-1339-6.
- [32]: Morrel M., Fraser V. J. , Kollef M.H., Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49, p. 3640–3645 in Novák I.: Antimykotická profylaxe u nemocných na jednotkách intenzivní péče, *Postgraduální medicína, příloha 9/2009*.
- [33]: Novák I.: Antimykotická profylaxe u nemocných na jednotkách intenzivní péče, *Postgraduální medicína, příloha 9/2009*.
- [34]: Paphitou N.I., Ostrossky-Zeichner L. et al.: Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol*, 2005, 43, p. 235–243. in Novák I.: Antimykotická profylaxe u nemocných na jednotkách intenzivní péče, *Postgraduální medicína, příloha 9/2009*.
- [35]: Eggimann P., Franciolo P., Bille J. et al.: Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*, 1999, 27, p. 1066–1072. in Novák I.: Antimykotická profylaxe u nemocných na jednotkách intenzivní péče, *Postgraduální medicína, příloha 9/2009*.
- [36]: Kocmanová I.: Mikrobiologická rizika spojená s antimykotickou profylaxí – názor mikrobiologa, *Postgraduální medicína, příloha 9/2009*.
- [37]: León C. et al.: A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization, *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):913-4.
- [38]: Ševčík P., přednáška Rizika invazivních kandidóz v intenzivní medicíně, [online]:
<http://www.csarim.cz/RSystem/Soubory/Přednášky%20XVI.kongre%20ČSARIM/33-CSARIM2009-Sevcik.pdf>, 8.5.2010, 17:10
- [39]: Pappas P. G. Et al.: Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America, *CID* 2009;48 (1 March).
- [40]: Piarroux R., Grenouillet F., Balvay P., Tran V., Blasco G., Millon L., Boillot A.: Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004, 32:2443-2449.
- [41]: Benoit P. G. Et al.: Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment, *Intensive Care Med* (2009) 35:206–214, DOI 10.1007/s00134-008-1339-6.
- [42]: Nolla-Salas J. Et al.: Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 23:23–30, JM (1997).
- [43]: Rex J.H., Sobel J.D.: Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 32:1191–120, 2001.
- [44]: Spellberg B.J., Filler S.G., Edwards J.E. Jr.: Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 42:244–251, 2006.
- [45]: Ráčil Z.: Terapie invazivních mykóz, *Interní Med*. 2008; 10 (4): 167–171.
- [46]: Herbrecht R., Fluckiger U., Gachot B. et al.: Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients, *European Journal of Cancer*

- Supplements Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukaemia: ECIL1 2007; 5 (2): 49–59.
- [47]: Lüllmann H., Mohr K., Hein L.: *Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006, str. 464–481.
- [48]: Ostrosky-Zeichner L., Pappas P.G.: Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63. in Yap H.Y. et al.: Epidemiology and outcome of Candida bloodstream infection in an intensive care unit in Hong Kong Hong Kong Med J 2009;15:255-61.
- [49]: Rozsypal H.: Systémová antimykotika, *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(1): 40–44.
- [50]: Mayer J., Doubek M., Doubek J., Horký D., Scheer P., Štěpánek M.: Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis.* 2002; 186 (3): 379–388.
- [51]: Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C. et al.: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002; 347 (25): 2020–2029. in Rozsypal H.: Systémová antimykotika, *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(1): 40–44.
- [52]: Pauw B., Walsh T. J., Donally J. P. At al.: *Clin Infect Dis* 46, 2008, 1813-1821., tabulku zpracovala MUDr. MUDr. Barbora Weinbergerová, Interní hematologická klinika FN Brno.
- [53]: Mori T, Ikemoto H, Matsumura M, et al.: Evaluation of plasma (1→3)-beta-D-glucan measurement by the kinetic turbidimetric Limulus test, for the clinical diagnosis of mycotic infections. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997, 35:553-560.
- [54]: Sendid B., Tabouret M., Poirot J.L., Mathieu D., Fruit J., Poulain D.: New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating Candida albicans mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis, *J. Clin Microbiol* 1999, 37:1510-1517.
- [55]: Zdravotnická dokumentace anesteziologicko-resuscitačního oddělení pražské fakultní nemocnice, s minimálními úpravami
- [56]: Tomšíková A.: Nosokomiální mykózy, Nakladatelství Karolinum 2003, str. 25-31.
- [57]: Masur H et al.: Pulmonary disease caused by Candida species, *Am. J. Med.* 63, str. 914-925, 1977. in Tomšíková A.: Nosokomiální mykózy, Nakladatelství Karolinum 2003, str. 25-31.
- [58]: Depuydt P., Myny D. , Blot S.: Nosocomial pneumonia: aetiology, diagnostics and treatment, *Curr Opin Pulm Med/CS*, 2006;3:54–59.
- [59]: Knaus et al.: APACHE II: A severity of disease classification systém, *Critical Care Medicine*, Issue: Volume 13(10) pgs. 779-878 October 1985.
- [60]: Vincent J.L. Et al.: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul;22(7):707-10. PMID 8844239.
- [61]: Vincent J. L.: Nosocomial infections in adult intensive-care units, *Lancet*, Vol.361, 2003, č. 9374, s. 2068-77.
- [62]: Leon C. et al.: A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization, *Critical Care Medicine* 2006; 34(2): 730-737.
- [63]: Sabo K.,Gumbo T.: Anidulafungin in the treatment of invasive fungal infections, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(1) 71–78, 2008.
- [64]: Gumbo T et al.: Anidulafungin Pharmacokinetics and Microbial Response in Neutropenic Mice with Disseminated Candidiasis, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, Nov. 2006, p. 3695–3700, doi:10.1128/AAC.00507-06.
- [65]: Reboli A. et al: Abstr.45th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., abstr. M-718, 2005 in Gumbo T et al., Anidulafungin Pharmacokinetics and Microbial Response in Neutropenic Mice with Disseminated Candidiasis, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, Nov. 2006, p. 3695–3700, doi:10.1128/AAC.00507-06.
- [66]: Firma Pfizer: oficiální výrobce ERAXIS™ (anidulafungin)
[online]: http://www.pfizer.com/files/products/uspi_eraxis.pdf, 23.5.2010, 17:20
- [67]: Haber Jan et al.: Epidemiologie invazivní kandidózy a kandidémie: vývoj za poslední tři desetiletí, *Onkologia (Bratisl.)*, 2009, 4(2): 107–111.