

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Analýza expozice antibakteriálními
léčivými u pacientů s transplantací
periferních kmenových buněk**

Hradec Králové 2008 Vypracoval: Lukáš Dobrovolný

Vedoucí diplomové práce: Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Konzultantka diplomové práce: Mgr. Helena Koblihová

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně. Veškerou použitou literaturu a podkladové materiály uvádím v příloženém seznamu použitých zdrojů.

Na tomto místě bych chtěl poděkovat Doc.RNDr.Jiřímu Vlčkovi, CSc. za podnětné připomínky týkající se formální stránky diplomové práce společně s kritickým zhodnocením dosažených výsledků a postupem při tvorbě praktické části, Mgr.Heleně Koblihové za vypracování metodiky sběru dat a následné konzultace při filtrování relevantních údajů a v neposlední řadě Doc.MUDr.Edgaru Faberovi,CSc. na olomoucké Hemato-onkologii za prezentaci nejasností obsažených v patientských záznamech a tamním sekretářkám za vsřícnost při poskytování chorobopisů

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



Abstrakt diplomové práce
Lukáš Dobrovolný
2008

**Analýza expozice antibakteriálními léčivy u pacientů s transplantací
periferních kmenových buněk**

Práce se zaměřila na zjišťování míry rezistence k antimikrobním léčivům u šesti nejfrekventovanějších mikroorganismů izolovaných u nás a potažmo v celé Evropě. Specifita studie vyplývala z analyzované skupiny nemocných s vybranými krevními maligními chorobami vyžadující transplantaci kostní dřeně. Dále si práce klade za cíl posoudit správnost, přesnost, frekvenci podávání, dostatečnost používaných denních dávek. Také se věnuje problematice antimikrobní terapie v kombinacích, tedy zkoumá, jaká léčiva jsou na oddělení podávána, za jakých okolností a tato empirická data porovnává s doporučenými postupy. Sleduje jejich rentabilitu a pozoruje užívání v průběhu dvou let. V teoretické části je rozebírán současný stav na poli vývoje multi či polyrezistentních mikrobů včetně mechanismů vyselektování těchto nebezpečných klonů. S ohledem na příčiny, čítaje mimojiné iracionální farmakoterapii, nedostatečná hygienická opatření v nemocnicích nebo přisypávání antibiotik do krmných směsí, stále stoupajících rezistentních ukazatelů pohlíží na možné nové metody boje proti netečným bakteriím, ke kterým lze zařadit náročný a nákladný výzkum neznámých látek nebo využití biologické zbraně v podobě bakteriofágů. V neposlední řadě byly přiblíženy základní charakteristiky sledovaného souboru pacientů se zaměřením na podávání kortikoidních hormonů a probíhající cytostatickou terapii.

klíčová slova – rezistence k antimikrobním léčivům, transplantace kostní dřeně, antimikrobní farmakoterapie, cytostatická léčba

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



Abstract of diploma thesis
Lukáš Dobrovolný
2008

The analysis of exposition of antibacterial drugs in patients after stem cell transplantation

The thesis focused on gaining the resistance level data connected with six most common microbial organisms isolated in Czech republic even through whole Europe. The uniqueness of the study flows from the characteristics of analysed patients' group with sorted serious blood malignities requiring bone marrow transplantation. Moreover the thesis' aim is to judge, whether the correctness, accuracy, frequency of the administration and the sufficiency of the used daily dosages of the antimicrobial drugs in the clinic was in order. The script also addresses to the field of combined antimicrobial treatment. It also scans, which drugs are administered in the hospital department and under what circumstances and those empirical data compares with the guidelines. This diploma work observes as well the popularity of administered medicaments and examines their usage during two investigated years. The present day state referring to multi or poly resistant germs including the mechanisms of the selection of these perilous clones is analysed in the theoretical part. That thesis presents, with respect to reasons among others counting irrational pharmacotherapy, insufficient hygienical arrangements in the hospitals or adding the antibiotics into the foodstuff, possible brand new ways to fight inert bacteria. Among others demanding and expensive research of still yet unknown substance or utilization of biological weapon, meaning bacteriophages, should be mentioned. Last but not least basic data concerning patients' group with focus on administration of corticosteroids and progressing cytotoxic treatment were discussed.

key words - resistance to antimicrobial drugs, transplantation of bone marrow antibiotic therapy, cytotoxic treatment

Obsah

OBSAH.....	1
1. Cíl práce	3
2. Teoretická část.....	4
2.1. Léčba infekcí u pacientů s malignitami	4
2.2. Fenomen febrilní neutropenie	4
2.3. Nebezpečí z mikrosvěta	5
2.4. Krytí antimikrobními farmaky	6
2.5. Komplikace potransplantační léčby.....	8
2.6. Strategie podávání ATB	9
2.7. Komparační studie ze světa.....	11
2.8. Použití nekombinované léčby infekčních komplikací neutropenie.....	13
2.9. Kombinovaná antimikrobní intervence.....	13
2.10. Finální modifikace ATB schematu	14
2.11. Délka podávání ATB.....	15
2.12. Modifikace zavedené ATB profylaxe	16
2.13. Mykotické komplikace.....	16
2.14. Moderní substance pro léčbu vážných nákaz.....	18
2.15. Kdy antibiotika vysadit ?.....	19
2.16. Selekce necitlivých agens.....	20
2.17. Klasifikace penicilináz a cefalosporináz	22
2.18. Projevy rezistence v praxi	24
2.19. Situace v České republice	25
2.20. Eliminace rezistence.....	26
2.21. Perspektiva z nanosvěta	28
2.22. Alternativní metody prevence vzniku necitlivých MIO.....	30
2.23. Konec ATB?.....	30
2.24. Zámořský experiment.....	30
2.25. Detailní pohled do České republiky	31
2.26. Konečné hodnocení	32
3. Praktická část.....	34
3.1. Vlastní sběr dat.....	34
3.2. Metodika hodnocení	35
3.3. Základní charakteristika souboru	36
3.4. Chemoterapie krevních maligních onemocnění	38
3.5. Pacienti na klinice	40
3.6. Aplikace hormonů kůry nadledvin a jejich derivátů	41
3.7. Přesnost a správnost indikace ATB.....	42
3.7.1. chemoterapeutika	42
3.7.2. Aminoglykosidy	43
3.7.3. β -laktamy.....	45
3.7.4. Glykopeptidy	47
3.7.5. Klindamycin	48
3.7.6. Klarithromycin	48
3.7.7. Meropenem.....	49
3.8. Chronologické spotřeby	49
3.9. Analýza bakteriálních výskytů.....	57
3.9.1. Staphylococcus spp.	58
3.9.2. Streptococcus spp.....	60

3.9.3.	Escherichia coli	61
3.9.4.	Enterococcus spp.	63
3.9.5.	Klebsiella spp.	63
3.9.6.	Pseudomonas aeruginosa.....	65
4.	Diskuze.....	66
5.	Závěr.....	71
6.	Seznam použitých zdrojů	73
7.	Seznam použitých zkratk.....	76
8.	Curriculum vitae	81

1. Cíl práce

Bakteriální rezistence představuje v současnosti největší překážku antibakteriální terapie. Odvíjí se zejména od podávání samotných antibiotických (ATB) léčiv *lege artis* (moudře a jen v případě nezbytnosti, prvotně používat specifická léčiva po izolaci daného patogenu, tedy správně indikovat a terapii dokončit). Dále se diskutuje o současném zajištění přísunu fyziologické flory kompetující s organismy škodlivými a v zásadě logickém omezení podávání ATB, k nimž po předešlých mikrobiálních kultivacích nebo na základu empirických zkušeností vzniká rezistence snadno (31). Primárně si tato retrospektivně prospektivní průřezová analýza klade za cíl:

1. sledovat rezistentní parametry nejfrekventovanějších mikroorganismů k antimikrobiálním léčivům u pacientům hospitalizovaným v letech 2003-2004 na Hemato – onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc a porovnat je s daty platnými pro ostatní nemocniční zařízení u nás i Evropě.
2. analyzovat vhodnost indikované terapie v souladu s výsledky kultivací
3. zaměřit se na racionalitu podávaných ATB
4. přiblížit další farmakoterapii hospitalizovaných nemocných

2. Teoretická část

2.1. Léčba infekcí u pacientů s malignitami

Podání chemoterapie či radioterapie s potenciálně myelosupresivním či imunosupresivním efektem není ničím nadměrně komplikovaným, tedy patří mezi běžné lékařské postupy současné lékařské praxe. Intelektuálně i materiálně náročná je však léčba komplikací jdoucích ruku v ruce s onkoterapií - zejména pak nálezů, které se vyskytnou u osob imunokompromitovaných, ať už samotnou chorobou (zejména leukemiemi) či s přispěním chemoterapeutického režimu. Leukopenizující účinek cytostatik má za následek odlišný průběh infekce u granulocytopenických postižených. V důsledku sníženého počtu neutrofilů totiž nedochází ke klasickým projevům zánětu dle **Celsa Aula Cornelia** (1) (cca 30 př. n. l. až 53 n. l.) – *římský lékař za císařů Juliánské dynastie (Augusta, Tiberia, Calliguly a Claudia). Jako první popsal obzav, zavedl Hippokratovo učení do Říma. Zánět podrobně popsal ve svém díle „De re medicina“ - jmenovitě doloru, caloru, tumoru, ruboru a v neposlední řadě functio laesae*, (2) které jsou naopak u člověka zdravého díky infiltraci výše zmíněnými krevními elementy objektivně vyjádřeny. Proto u imunosupresovaného nemocného může být jediným příznakem vážné infekce pouze horečka s normálním RTG nálezem(1).

2.2. Fenomen febrilní neutropenie

Pro popis těchto stavů s vysokými teplotami u postižených poruchou imunity byl definován pojem febrilní neutropenie dle guidelines organizací Infections diseases Society of America (IDSA) a Arbeitsgemeinschaft Infektologie in der hematologie. Obě společnosti označují tento status jako pokles neutrofilních granulocytů pod $0,5 \cdot 10^9/l$ (zvyklý stav $2,5-5 \cdot 10^9/l$) či pod $1 \cdot 10^9/l$ s pravděpodobností dalšího nežádoucího snižování. Horečka jako v podstatě jediný signifikantní symptom febrilní neutropenie je chápána trojím způsobem - buď jde o hodnotu nad $38,5^\circ C$ jednorázově naměřenou či teplotu vyšší než $38^\circ C$ přetrvávající déle než hodinu nebo vzestup na hodnotu $38^\circ C$ alespoň 2×během 24 hodin. Veškerá měření jsou uváděna pro axilární jamku. Obecně vzato febrilní neutropenií se rozumí situace, kdy je pacientův život ohrožen infekcí, pokládá se za nebezpečnou komplikaci, jež vyžaduje **okamžité** zahájení antibiotické (antimykotické, virostatické) léčby proti nejpravděpodobnějším nálezovým agens bez vyčkávání výsledků kultivačních vyšetření.

Neléčená febrilie může ústít v excesivní, generalizovaně probíhající zánětlivou reakci iniciovanou právě škodícím infekčním činitelem známou jako sepse, potažmo septický

šok. Tento se vyznačuje zejména mohutnou vazodilatací ruku v ruce s hypoperfuzí orgánů, což má za následek vyvolání reflexní tachykardie s přidruženou hyperventilací. Vyvíjí se silná tkáňová hypoxie, což směřuje k laktátové acidóze doprovázené poškozením ledvin(oligourie), jater(ikterus) i změnami kognitivních schopností v podobě deliria, zmatenosti. Ošetřující personál a zejména odpovědný lékař se snaží septické komplikaci za každou cenu předejít, a tudíž se prevalence těchto stavů spojených s akutní oxygenoterapií, vazopresurou a hydratací pohybuje kolem 15%(1).

Jednotlivé infekční komplikace postihnou 80-100% pacientů po vysokodávkované chemoterapii spojené s autologní transplantací krvetvorných buněk. Samotnou febrilní neutropenií trpí 60 až 100% leukopenických nemocných v závislosti na výběru postižených do studovaného souboru. Mortalita v důsledku těchto infekcí se pohybuje pod hranicí 5%(3). Jak již bylo řečeno, stav výše popsany vyžaduje **neprodlenou** akci při nasazení ATB terapie, sice po předchozím provedení mikrobiologických odběrů, nicméně však bez znalostí výsledků těchto kultivací(1).

2.3. Nebezpečí z mikrosvětla

V otázce bakterií, jež bývají izolovány u většiny pacientů s neutropenickou horečkou a tvoří mimochodem poměrně nečetnou druhovou skupinu(tabulka 1), byl učiněn od 80.let minulého století posun od G⁻(gramnegativní) ke G⁺(grampozitivní)spektru. Tyto dnes tvoří až 70% všech mikrobiologicky dokumentovaných infektů u neutropeniků. Fulminantní průběh se vyskytuje nejčastěji u nálezů způsobených *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* či *Streptococcus viridans*, z G⁻ agens hrozí přechodem do septického šoku zejména tyčinky *Klebsiella sp.* či obávaná *Pseudomonas aeruginosa*(1)-gramnegativní aerobní bakterie válcovitého tvaru. Lze ji kultivovat na běžných půdách, vytváří kolonie, které mají kovově lesklý vzhled. Vytváří pigmenty (modrozelený pyocyanin a žlutozelený fluorescein). Je přítomna v odpadních vodách, ve stolici. Může kolonizovat sliznice, přičemž závisí na imunitním stavu hostitele, zda dojde k vzniku onemocnění. Závažná je kontaminace zdravotnických zařízení a přístrojů vedoucí k nozokomiálním nálezům rezistentními kmeny. U oslabených osob vznikají závažné infekce (močových cest, pneumonie, CNS, intraabdominální infekce, sepse aj.). Ohrožení jsou imunosuprimovaní jedinci, pacienti s malignitami, popáleninami, dlouhodobě zavedenými katetry a rovněž novorozenci(2).

Tabulka 1 Nejčastější iniciální patogeny při febrilní neutropenii(1)

Bakterie	Viry	Kvasinky a plísňe
stafylokoky koaguláza negativní	herpes simplex	<i>Candida sp.</i>
viridující streptokoky	respirační syncytiální	<i>Aspergillus sp.</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	virus parainfluenzy	
<i>Enterococcus faecalis</i>	viry influenzy A,B	
<i>Enterococcus faecium</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Klebsiella sp.</i>		
jiné enterobakterie včetně salmonel		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		

Vstupní branou infekce bývá nejčastěji sliznice trávicího traktu zejména vinou poškození předtransplantačním režimem. Další nebezpečí v podobě usnadněného průniku MIO(mikroorganismy) do organismu znamenají žilní katetry. Poměrně často poskytují živnou půdu pro invazi G⁺ koky, které se poměrně snadno dostávají do oběhu, zejména při protrahované mukozitidě. Ačkoliv jest průběh těchto nákaz většinou mírný, přesto může dojít k život ohrožující bakteremii a poškození plic(3)(ARDS - *adult respiratory distress syndrome*. Závažné onemocnění plic dospělých, které bývá reakcí na těžké nemoci dýchacího ústrojí či na celkové stavy (šok). Narušena je tvorba surfaktantu, jsou poškozeny pneumocyty I. typu, dochází k zánětlivým změnám v intersticiu s tvorbou hyalinních blanek(2), obzvláště při infiltraci patogenem *Streptococcus mitans*(3). Z hlediska indikace empirické ATB terapie je situace pro lékaře poměrně jednoduchá, neboť se zahajuje na základě již zmíněné horečky, mikrobiologického nálezu, počtu granulocytů nebo jen klinicky odhalené infekce. Dnešním standardem jest úplné vyhnutí se nebo alespoň snížení výskytu febrilních epizod profylaktickým podáváním ATB v rané afebrilní fázi leukopenie. Je nutné však brát v potaz možnou toxicitu léčiv, vznik rezistentních kmenů či přerůstání mykotické flory, čímž může být původní velmi ušlechtilý záměr anulován nebo přímo kontraproduktivní(1).

2.4. Krytí antimikrobními farmaky

Největší zkušenosti při prevenci bakteriálních infekcí byly získány podáváním perorálních chinolonů (1). Ciprofloxacin (CIP, 2×500 mg denně) a levofloxacin(1×500mg) by měly být

použity nebo jejich aplikace alespoň vzata v potaz při předpokládané neutropenii delší než týden, u autologní i allogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, plazmocytomu, (7)MDS(MyeloDysplastický Sy-krevní onemocnění charakterizované refrakterní či sideroplastickou anemií a poruchami vývoje a vyzrávání bílých krvinek(2) i u akutních či chronických leukemií(7). Jejich indikace sice vede ke snížení výskytu nákaz, nicméně je zatížena již zmíněným nárůstem rezistentní flory v podobě stafylokoků, potažmo zvýšeným výskytem G⁺ bakteremie a vybraných G⁻ MIO suprainfekcí. Rutinní profylaxe tudíž není doporučována a pokud je v individuálních případech použita, mělo by se tak dít na co nejkratší dobu a jen u rizikových nemocných(1). Registrován zatím nebyl garenoxacin prezentující generaci tzv.des-F6 fluorochinolonů, sloučenin, u nichž byl atom fluoru v molekule nahrazen jinou funkční skupinou za účelem omezení nežádoucích účinku(fototoxicita)při dalším potencování aktivity vůči pneumokokům a anaerobům s relativně nízkým potenciálem pro vznik rezistence(22). Naopak jednoznačně se pohlíží na problematiku profylaxe infektů zapříčiněných *Pneumocystis jiroveci* (dříve známá jako *Pneumocystis carinii*) (1) - kosmopolitní houbou tvořící 8mm buněčné cysty zanořené v pneumocytech alveolů(2). Tato je uskutečňována synergistickou kombinací antagonistů kys.listové - sulfamethoxazolu s trimetoprimem(=cotrimoxazol) bez ohledu na neutropenii(1). Nověji se také doporučuje použít cotrimoxazol v kombinaci s penicilinem při očekávaném výskytu GvHD /*graft versus host disease*-onemocnění, při němž transplantovaný orgán působí proti příjemci - reakce štěpu proti hostiteli, nikoliv naopak/(2)nebo samotný sulfonamid(s pyrimidinovým derivátem)při terapii alemtuzumabem(7), což jest další z humanizovaných monoklonálních protilátek(anti CD52) s velmi dobrou odpovědí zejména u CLL(Chronic Lymfatic Leukemia) či T lymfocytárních malignit. Zajímavostí může být její historie, kdy právoplatné registraci a uvedení na trh roku 2001 předcházela prvotní imunizace krys lidskými lymfocyty, zdlouhavé následné 20-ti leté testování a uvedení do praxe pod názvem MabCampath[®] odvozené z Cambridge Pathology 1 IgM, z čehož je patrné, kde se odehrávala valná část výzkumné práce(8). Při případné rezistenci na zmíněnou kombinaci SMX/TMP(sulfamethoxazol/trimetoprim) či její intoleranci pacientem by se další kroky měly ubírat cestou antimalarika atovaquonu, aerosolového antiprotozoika pentamidinu nebo antileprotika dapsonu(7).

2.5. **Komplikace postransplantační léčby**

Pokud však i přes tyto preventivní kroky u pacienta závažná infekce propukne, je nutné zhodnotit rizika vyplývající právě z přítomnosti nákazy a tomuto přizpůsobit agresivitu léčby. V zásadě se jedná o vytipování pacientů s prognózou nekomplikovaného průběhu infekce, tedy takových, u nichž se jako primární postup nabízí méně razantní perorální ATB léčba s možností jejího absolvování ambulantně v domácím ošetřování. Rozhodnutí o míře rizika se řídí pravidly guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer (tabulka 2).

Tabulka 2 Kriteria závažnosti rizika vzniku infekce u neutropenických nemocných(1)

Nízké riziko	Vysoké riziko
očekávaný nejnižší počet neutrofilů $\geq 100/\text{ml}$	očekávaná hluboká neutropenie $\leq 100/\text{ml}$
očekávaná doba neutropenie ≤ 7 dnů	očekávaná délka trvající neutropenie ≥ 7 dnů
absolutní počet monocytů $\geq 100/\text{ml}$	transplantace krvetvorných buněk
nepřítomnost hypotenze nebo dehydratace	akutní leukemie, pokud není v remisi
nejvyšší teplota $\leq 39^\circ\text{C}$	progredující nádorové onemocnění
nepřítomnost známek sepse/závažné infekce	pneumonie
klinicky stabilní pacient/ambulantní pacient	klinicky nestabilní pacient
nádorové onemocnění v remisi	hospitalizovaný pacient
dobrý performance status	závažné přidružené onemocnění
nemocný dříve neprodělal mykotickou infekci	špatná funkce jater nebo ledvin
věk ≤ 60 let	
není přidružena žádná jiná závažná choroba	
normální funkce jater a ledvin	

Je vhodné a nutné dodat, že aby byl pacient považován za nízkorizikového, musí splňovat veškeré podmínky uvedené v tabulce. Na druhou stranu stačí, aby u něj bylo zjištěno pouze jediné kritérium z vysoce rizikové skupiny, což jej automaticky přiřadí k silně ohroženým nemocným. U pacientů vyhodnocených jako nízké náchylní ke komplikacím jest absolutní podmínkou terapie kvalitní spolupráce (compliance), neboť je zřejmé že, obvyklá p.o. kombinace co-amoxicilinu s ciprofloxacinem, jež je v tomto případě obvykle indikována, se jeví oproti dnešní i.v. léčbě modernějšími ATB jako méně účinná. Do očí bije zejména srovnání chinolonů s cefalosporiny nebo karbapenemy při léčbě G^+ nálezů, což může zapříčinit vznik streptokokových sepsí či přinejmenším viridujících infekcí(1). Přesněji řečeno, dnes používané fluorované chinolony II. generace (norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin) se stále neumí naplno

vypořádat(střední účinnost) s mnohými kmeny streptokoků a anaerobů(zde nahrazovány tzv.respiračními chinolony(gatifloxacin,sparfloxacin,moxifloxacin), ovšem naopak skvěle působí na *Enterobacteriaceae spp.* a řadu G^- koků(*Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio cholerae aj.*). Klinicky významnou a důležitou se jeví účinnost kontra intracelulárním patogenům(legionely,rickettsie.chlamydie,mykoplazmata..). Oproti nim zejména cefalosporiny IV.generace(cefepim,cefpirom) s prakticky uceleným spektrem účinnosti včetně *P.aeruginosa* a vyšší stabilitou kontra jistým typům β -laktamáz nenacházejí konkurenci. Výborně se osvědčily při eradikaci *Enterobacter spp.* a *Citrobacter spp.* s nadprodukcí zmíněných enzymů. Za připomenutí stojí, že v postupné hierarchii generací cefalosporinů se poněkud horší efekt vůči G^+ MIO a naopak rapidně stoupá schopnost eliminovat G^- bakterie. Zmíněné IV.pokolení snoubí téměř bezchybně aktivitu proti celkové paletě prokaryot. Pro úplnost je vhodné dodat, že i.v.ceftazidim(cef.III.generace) nevykazuje tak výborné výsledky při likvidaci G^+ flory jako jiné β -laktamy, zato nenachází konkurenci při infektech *P.aeruginosa*. Parenterální karbapenemy představují současnou terapeutickou špičku a komparace s chinolony by snad ani nebyla příliš na místě(26).

Proto se u většiny pacientů s febrilní neutropenií volí i.v.hospitalizniční podávání ATB s možností **monitorování** průběhu zdravotního stavu s možností včasného zásahu v případě propuknutí život ohrožujících epizod. Iniciální ATB léčba na počátku febrilní neutropenie se zaměřuje na pokrytí **širokého** spektra patogenů, kteří se nejčastěji vyskytují jako etiologové nákazy(tabulka 1).Lépe řečeno se soustředí na eradikaci nejnebezpečnějšího spektra původců (G^- MIO, pseudomonády, 1).

2.6. Strategie podávání ATB

Dnes se standardně sahá ke třem základním schémátům. V principu se volí terapie účinná proti *Enterobacteriaceae*, včetně *Pseudomonas sp.* a fulminantním G^+ kokům. Navíc je nutné přihlížet k rezistentním kmenům v daném nemocničním ústavu. Prvním režimem, jak bojovat proti febrilní neutropenii jest monoterapie širokospektrým antibiotikem(1).

Tabulka 3 Rozvržení empirického podávání antimikrobních léčiv u leukopenických pacientů(3)

Standardní riziko			
léky první volby	monoterapie ceftazidim, cefepim, piperacilin/tazobaktam nebo karbapenem	nebo acylaminopenicilin plus/nebo aminoglykosid	cefalosporiny III.a IV. generace plus aminoglykosid
druhá volba	karbapenem	nebo ceftazidim(cefepim) piperacilin/tazobaktam plus aminoglykosid	po předchozí léčbě karbapenemem podat glykopeptid a chinolon
třetí volba	Karbapenem plus glykopeptid plus flukonazol či amfotericin B		po předchozí terapii karbapenemem: glykopeptid plus chinolon plus flukonazol nebo amfotericin B
Pacienti s vysokým rizikem:iniciální léčba se neliší od iniciální léčby nemocných se standardním rizikem, liší se jen doporučené modifikace při neúčinnosti iniciální léčby			
iniciální léčba u všech nemocných	monoterapie ceftazidim, cefepim, piperacilin/tazobaktam nebo karbapenem	nebo acylaminopenicilin plus/nebo aminoglykosid	cefalosporiny III.a IV. generace plus aminoglykosid
modifikace	karbapenem plus flukonazol, dodatečný glykopeptid jen při těžké mukozitidě či katetrové infekci	karbapenem plus amfotericin B, dodatečný glykopeptid jen při těžké mukozitidě či katetrové infekci	po předchozí terapii karbapenemem: glykopeptid plus chinolon plus flukonazol nebo amfotericin B

Některé studie ukázaly, že tento způsob léčby(monoterapie) se v konečném výsledku neliší od kombinace ATB. Ovšem nutno podotknout, že se vztahuje pouze na nekomplikované nemocné(1).

Tabulka 4 Zjednodušené schéma podávání ATB u neutropenických nemocných(3)

Schéma léčby	antibiotika	
monoterapie	Cefoperazon/sulbaktam Cafalosporin IV.generace (cefepim, cefpirom) Karbapenem (imipenem/cilastatin, meropenem) Protipseudomonádový penicilin (piperacilin/tazobaktam)	
Kombinovaná léčba	Vysoké riziko	
Bez vankomycinu	protipseudomonádový penicilin nebo protipseudomonádový cefalosporin III.generace(ceftazidim) nebo cefalosporin IV.generace	+ aminoglykosid
	karbapenem	+ aminoglykosid
	Nízké riziko	
	Potencovaný aminopenicilin	+ aminoglykosid (gentamicin) nebo + fluorochinolon
Kombinace s vankomycinem	vankomycin	+ protipseudomonádový cefalosporin III.generace nebo + cefalosporin IV.generace nebo + karbapenem nebo + aztreonam nebo + fluorochinolon nebo + protipseudomonádový penicilin

2.7. Komparační studie ze světa

Například Japonská skupina studující febrilní neutropenii(JFNSG)porovnávala monoterapii cefepimem proti jeho kombinaci s amikacinem(AMI). Tým zjistil, že obecně vzato samotný cefalosporin vykazuje stejnou účinnost jako kombinace. Je však nutné podotknout, že při podrobnějším pohledu(4) se defervescence(pokles horečky-at' už kritická či lytická/pozvolná/(2) projevila častěji u pacientů s leukémiemi či s hlubokou neutropenií

léčených duální terapií. Závěry experimentu byly zahrnuty do doporučených postupů aplikovaných od roku 1998 na japonských neutropenicích(4).

Další studie se zaměřila na srovnání širokospektrého karbapenemu meropenemu(MER, 1g 3krát denně, n=34)s dvojicí ceftazidim(CTZ, 2g 3krát denně)/amikacin(1g/den, n=37)i.v.u 71 randomizovaných pacientů s neutropenií. Při hodnocení klinické odpovědi empirické léčby febrilní neutropenie po 72hodinách a zároveň po skončení nezměněné léčby vykázaly obě látky ekvivalentní efekt(59%vs.62%). V obou skupinách došlo byl zaznamenán nízký rozvoj G⁺ bakteremií. Kromě jediného případu proběhly veškeré G⁻ infekty způsobené výlučně *Pseudomonas aeruginosa* ve skupině pacientů léčených meropenemem.Všichni pacienti přežili výše uvedenou dobu 3dnů až na jednoho z každé ze zkoumaných kohort vinou rezistence mikroorganismů k dané medikaci(5).

Španělský experiment hodnotil účinnost a bezpečnost párů cefepim(2g 3krát denně) plus amikacin(20mg/kg/den) oproti piperacilinu/tazobaktamu(PIP/TAZ, 4g/500mg 4krát denně) s amikacinem v rámci iniciální empirické terapie pacientů s hlubokou neutropenií. Celkově 969 nemocných bylo randomizováno do příslušných dvou skupin, u nichž byla odpověď na léčbu opět hodnocena po 72h a na konci podávání ATB.Z totálního počtu 984 febrilních epizod bylo možné zhodnotit odpověď na podání ATB u 867 period (432 cefepim/amikacin, 435 piperacilin/tazobaktam, tot.88% s i bez případné ATB modifikace). V boji s neutropenií zaznamenaly obě skupiny úspěšnost v téměř identické míře (cefepim/amikacin 49% vs. piperacilin/tazobaktam 51%); u mikrobiologicky dokumentovaných infekcí byla zaznamenána rovněž podobná účinnost (40%vs.39%), nežádoucí účinky se také lišily pouze minimálně(10%vs.11%). Úmrtnost ve skupině pacientů léčených cefepimem byla 4krát nižší než ve skupině léčené piperacilinem/tazobaktamem (2vs8)(5).

Naopak francouzská studie se zaměřila na zjištění výhod kombinace PIP/TAZ(4,5g3krát denně) +tobramycin(cca 210mg/den) oproti režimu ceftazidim(3g/den) +tobramycin(TOB). Randomizovaná studie probíhala při 247 febrilních epizodách a v případech přetrvávající horečky byl standardně přidán vankomycin, ovšem ke kombinaci PIP/TAZ+TOB jen při kultivačně odhalené rezistenci. Obě skupiny nemocných byly téměř identicky vybrány s ohledem na věk, pohlaví, přidružené choroby,podstoupenou chemoterapii, ústní sanaci, klinickou a bakteriální dokumentaci a neposlední řadě délku trvání a hloubku neutropenie.Úspěšnost terapie vnímaná jako apyrexie po 72h se častěji vyskytovala při podávání kombinace PIP/TAZ(54,4%)oproti CTZ(37,6%). Při léčbě první kombinací bylo také zaznamenáno méně úmrtí způsobených infekcí či zpožděním léčby přidružených onemocnění vlivem nákazy(2,6%vs11,3%). Jak již bylo zmíněno, při piperacilinovém režimu

byl vankomycin použit jen v 54,4% oproti ceftazidimovému v 77,4%. Toto srovnání poukazuje na úspěšnost PIP/TAZ kombinace při empirické léčbě febrilních epizod neutropenií. Zároveň tak bylo umožněno dramatické snížení mnohdy nežádoucího a rizikového podání glykopeptidu dotyčným nemocným(18).

2.8. Použití nekombinované léčby infekčních

komplikačí neutropenie

V monoterapii(tabulka 3,4) se obecně doporučují cefalosporiny IV.generace (cefepim, cefpirom ,3×2g denně), piperacilin/tazobaktam(3×4,5g/den) či karbapenemy(imipenem/cilastatin v dávce 3×1g nebo 4×0,5g/den, meropenem 3×1g/den,1). Tato skupina představuje rezervní léky právě pro léčbu závažných polymikrobiálních infekcí(sepse, ventilátorové pneumonie, komplikované uroinfekce) způsobených zejména kmeny enterobakterií a nefermentujícími G⁻ tyčinkami. Výzkum těchto látek nadále probíhá ve snaze zachovat, či dokonce upevnit jejich pozici jako jedné z nejvýznamnějších skupin nemocničních ATB vůbec. Zatím posledním v řadě zemí registrovaným a dokonce u nás dostupným karbapenemem se stal ertapenem s možností přibližně třetinového dávkování oproti starším příbuzným molekulám. Narozdíl od těchto však postrádá dostatečnou aktivitu proti *P.aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*. Pouze v Japonsku byl uveden na trh doripenem, který ovšem nepřinesl žádnou zásadní změnu ve spektru účinku kromě ne vždy zkřížené odolnosti se staršími karbapenemy vůči pseudomonádám, acinetobakterům či *Burkholderia cepacia*(22). Mimoto že tato ATB vykazují vysokou účinnost proti G⁻ floře, zároveň se velmi kvalitně uplatňují proti viridujícím streptokokům i stafylokokům. Právě z důvodu neúčinnosti kontra kulovitým mikrobům se upustilo od užívání ceftazidimu, jež naopak indikoval tvorbu β-laktamáz a činil tak MIO rezistentní i vůči ostatním β-laktamovým antibiotikům (1). Navíc není účinný proti většině anaerobů, MRSA a *Enterococcus spp.*(7) Naopak nadějný se ukázal potenciál cefalosporinů III.generace (cefoperazon/sulbaktam/CPR/SLB/, 3×2g/den, 1).

2.9. Kombinovaná antimikrobní intervence

Druhý způsob terapie(tabulka 3,4), vhodný zejména pro vysoce rizikové a komplikované průběhy, představuje kombinace ATB léčiv bez použití glykopeptidu. Velkou výhodou zmíněného režimu je potencionální synergistický účinek a minimalizace vzniku rezistentních kmenů v průběhu léčby. Příznivě se jeví spojení aminoglykosidu s β-laktamy(pip/taz, ceftazidim, cefoper/sulbaktam, cefepim, cefpirom). Aminoglykosidy lze podávat odděleně ve

2-3denních dávkách či jednorázově v 30-60min infuzi. Z hlediska jejich závislosti účinku na mnohonásobném přesazení MIC se doporučuje jednorázové podání, což má za následek nejen zjednodušení celkového aplikačního schématu, ale rovněž nižší kumulaci v tkáních a tedy nižší nebezpečí nefro a ototoxicity. Amikacin a isepamicin se dávkuje v množství 15mg/kg/den(pro 70-ti kg člověka tedy 1,05g/den), netilmicin(NET) 4-7mg/kg/den(přibližně tedy 280-490 mg/den), gentamicin(GEN) se nasazuje v nejnižší doporučené dávce 3mg/kg/den(průměrně 210mg/den). Není lege artis „posilovat“nefrotoxické účinky aminoglykosidů případnou léčbou cyklosporinem A nebo amfotericinem B(AMB) či jinými léčivy vyznačujícími se snížením renálních funkcí. V úvahu ještě připadá užití potencovaného aminopenicilinu s vyšší dávkou ciprofloxacinu u pacientů, u nichž neproběhla profylaxe chinolony. Navíc u některých režimů(ceftazidim+aminoglykosid)se vyskytl nedostatečný účinek versus vybrané G⁺bakterie(1).

2.10. Finální modifikace ATB schématu

Poslední způsob, jak zvládnout febrilní epizody, se naskytá v rámci kombinace ATB s glykopeptidem(vankomycin/VAN/, 2×1g/den, teikoplanin/TEI/ , 2×400mg/den). Toto použití vyšlo z předpokladu, že malá část G⁺ může probíhat fulminantně, přičemž se u těchto MIO mohla vyvinout rezistence na ostatní užitá ATB. Terapie glykopeptidem by měla být vyčleněna jen pro vysoce rizikové nemocné(tabulka 5) , ať už z důvodu výskytu VRE (Vancomycin Resistant *Enterococci*)či přidružené nefro a ototoxicity(1). V různém stadiu klinického zkoušení se nacházejí zástupci glykopeptidů II.generace(oritavancin,dalbavancin,telavancin), ATB slibná mimo jiné i z důvodu zachování účinnosti kontra obávaným VRE nebo stafylokokům úspěšně odolávajícím I.generaci. Oritavancin jako prvně syntetizovaná látka z celé skupiny vykazuje intenzivní baktericidní efekt a výhodnější farmakokinetické vlastnosti ve srovnání s VAN. Dalbavancin má obdobně jako teikoplanin, jehož je semisyntetickým derivátem, značnou vazbu na sérové bílkoviny(98%) a extrémně dlouhý biologický poločas, jež zaručuje stabilní krevní hladiny při parenterální aplikaci 1krát týdně. Telavancin působí dvojím mechanismem - inhibicí vzniku bakteriální stěny a narušením funkce cytoplazmatické membrány, což může být přínosné pro terapii z hlediska intenzity účinku a prevence vzniku rezistence stejně jako fakt, že toto chemické individuum *in vitro* významně inhibuje bakteriální populaci absorbovanou na biofilm. Tomuto odpovídají i experimentální výsledky potvrzující vysokou úspěšnost při léčbě endokarditid pokusných zvířat. Pro telavancin mluví i výborná tkáňová distribuce

související s nezvykle vysokou intracelulární dostupností v případě glykopeptidů zcela výjimečnou. Pro úplnost lze zmínit ještě ramoplanin - lipoglykopeptid značně toxický při parenterálním podání - perspektivní při terapii rizikových nosičů VRE či infekcí toxickými kmeny *Clostridium difficile*(22).

Tabulka 5 Důvody pro začlenění glykopeptidu do empirického podání ATB(1)

závažná, klinicky zjevná katetrová infekce
těžká mukozitida zažívacího traktu
průkaz grampozitivní sepse s dosud neznámou citlivostí na ATB
známá kolonizace koky rezistentními na penicilinová ATB (<i>Enterococcus faecium</i>)
předcházející profylaxe fluorochinolonom nebo cotrimoxazolem
předcházející léčba širokospektrými ATB s omezeným krytím grampozitivní infekce
rozvoj hypotenze nebo septického šoku bez zjištěného patogenního agens

V kombinaci s vankomycinem se můžeme nejčastěji potkat s cefalosporinem IV.generace či karbapenemy. Glykopeptidy snižují mortalitu při infekcích viridujícím streptokokem, měly by být však použity až na podkladu kultivačního vyšetření. Aplikace vankomycinu se v zásadě uskutečňuje pozvolna, aby nedošlo k relativně častému zčervenání kůže(red man sy).

2.11. Délka podávání ATB

Další postup v aplikaci antimikrobiálních látek se odvíjí zejména od přetrvávání a délky febrilií. Pokud se pacient stane v průběhu 3-5dnů od inicializace léčby afebrilní, povedou další kroky dle výsledků kultivačních vyšetření - případně se podávání ATB upraví na podkladu izolovaného agens. Každopádně by mělo zůstat zachováno širokospektré krytí. Jestliže se vysoce rizikový nemocný ocitne ve stavu afebrilním, nadále se navzdory nastalému zlepšení pokračuje v zavedené i.v.terapii. Je nutné totiž brát v potaz pouze případné zastavení růstu MIO, nikoliv jejich domnělé odstranění zejména v případech, kdy se jedná o jedince postižené těžkou neutropenií. Terapie u afebrilních nemocných by měla trvat alespoň 7 dnů a je nanejvýš vhodné, jestliže před jejím ukončením vystoupí počet neutrofilů nad $0,5 \cdot 10^9/l$. Indikátory pro završení podávání ATB představují také intaktní sliznice (bez mukositivity, ulcerací, krvácení) a negace ložiskové či tkáňové infekce. Jestliže nízcizikový nemocný zažívá afebrilii již čtvrtý den nitrožilní aplikace a je zároveň bez známek větších komplikací, je pravidlem převést jej na perorální co-amoksiklav (AUG=AMX/KLAV) s ciprofloxacinem i v rámci ambulantního léčení. Je-li podáván vankomycin a po 3-4 dnech

nebyl izolován G⁺ rezistentní patogen, mělo by být jeho užívání pozastaveno. Jiný případ nastává, pokud febrilní neutropenie přetrvává i přes probíhající ATB intervenci.

Tabulka 6 Příčiny protražované febrilní neutropenie přes ATB krytí(1)

pomalá odpověď infekce na zavedenou účinnou léčbu/přetrvávající neutropenie
rezistentní bakteriální patogeny na podávaná ATB
nebakteriální infekce
sekundární infekce
infekce vaskulárního místa (absces), katérová infekce při ponechaném nitrožilním splavu
nedostatečné dávkování a nízké hladiny antimikrobiálních léků v krvi a ve tkáních
poléková horečka

2.12. Modifikace zavedené ATB profylaxe

V úvahu následně přichází v zásadě tři schemata. V rámci prvního se pokračuje v zavedené léčbě. Nemocný ovšem musí setrvávat ve stabilizovaném klinickém statutu a zároveň se u něj očekává brzký vzestup počtu neutrofilů. Druhé schéma zahrnuje změnu ATB terapie. K tomuto se přistupuje, jestliže infekce očividně progreduje, stav nemocného se horší a očekává se perzistující neutropenie. Řešení spočívá v úpravě podle signifikantního mikrobiologického záchytu, eventuelně v přidání vankomycinu do trojkombinace(jestliže nebyl použit dříve). V úvahu připadá při nastolené monoterapii dodání aminoglykosidu či byla-li užívána kombinace cefalosporinu s aminoglykosidem, vyměnit tento již tak širokospektrý dvojblok za karbapenem.

2.13. Mykotické komplikace

Asi poslední možnost zvrácení prolongované febrilie spočívá v zahájení užívání antimykotik(nečastěji flukonazol/FLU/ 400-800mg 1×denně, jestliže byla na inkriminovaném pracovišti prokázána rezistence na FLU nabízí se amfotericin B v množství 42,5-70mg/den na průměrného muže). Při volbě výše zmíněného antimykotického polyenu se doporučuje aplikace testovací dávky pro případ vzniku akutní fáze s třesavkou a zimnicí(1). Vhodnou alternativou konvenčního AMB jest jeho lipozomální forma(210-280mg pro die) se stejnou účinností při nižší toxicitě.

Flukonazol ve studiích prospektivně randomizovaný s placebem v jedné větvi u pacientů převážně po allogenní transplantaci signifikantně snížil počet invazivních infektů a jimi způsobených úmrtí. Navíc i po ukončení jeho podávání měla skupina s jeho expozicí stále lepší přežití. FLU však nevykazuje dostatečnou účinnost proti některým plísním a *Candida*

krusei a jen v závislosti na dávce eliminuje *Candida glabrata*. Na druhé straně je výborně tolerován a neskrývá žádné zásadní nežádoucí účinky.

Příbuzný itraconazol(ITR) nabízí širší spektrum působnosti včetně *Candida non-albicans* a vláknitých mikromycet. Oproti FLU u něj byla zaznamenána nižší počet průlomových mykóz, nelišily se nicméně v počtu mortalit. Navíc vinou vyšší hepato a nefrotoxicity sdružených s GIT intolerancí muselo být podávání ITR často přerušeno.

AMB v rámci prevence ve formě lipozomálního roztoku či inhalační neprokázal oproti placebo dostatečnou účinnost. Pouze jeho infuze v dávce 350mg/den 3×týdně zaznamenala určitý úspěch. V Evropě v roce 2001 zavedený echinokandin kaspofungin v dávce 50mg vykazoval předběžně efekt ekvivalentní 200mg itraconazolu.

Empirické podávání acikloviru není doporučováno, neboť infiltrace viry herpes simplex a varicella - zoster neskýtá pro nemocné podstupující autologní transplantaci žádné větší ohrožení(3). Pokud se předpokládá granulocytopenie delší nežli 10dní, mělo by se automaticky sáhnout ke glykopeptidu a zároveň pokrýt mezery v G⁻ spektru.

Cílený antimykotický boj by se neměl obejít bez proklamovaného amfotericinu B, jež v těchto indikacích projevuje lepší léčebné úspěchy nežli FLU. Nověji se projevila stejná účinnost i.v. itraconazolu, navíc s nižší toxicitou(1).

V současnosti vede nárůst fungální rezistence(refrakternost k léčbě) a zejména častá intolerance klasičtějších antimykotik k uplatnění širokospektrého azolového derivátu flukonazolu vorikonazolu(VOR,Vfend[®],2×200mg p.o./den nebo 2×cca280mg i.v./den, u pacientů s jaterní insuficiencí /Child-Pugh klasifikace A-B/doporučená redukce dávek). Jeho indikace zahrnuje invazivní aspergillózy a jiné vážné systemové mykozy způsobené nejčastěji *Scedosporium apiospermum* či *Fusarium spp.* V paralelně prováděných studiích vykázal VOR stejnou efektivitu ve srovnání s AMB při likvidaci aspergilů nebo při empirické terapii febrilní. Prokazuje i shodný efekt jako FLU při léčbě nosohltanových a jícnových kandidoz. Pokusy *in vitro* a mnohá případová hlášení poukazují na jeho uplatnění při řešení FLU/ITR rezistentních kmenů kandid. Navíc v porovnání s AMB nevykazuje takovou míru hepato a nefrotoxicity(13,4vs.24,3%). Naneštěstí si však exponovaní frekvenčně stěžují na poruchy visu(cca 30%-rozostřené vidění,změny cití barev,světloplachost-vše plně reverzibilní a ustupující do 60min po podání), vyrážka(cca20%), elevace jaterních enzymů. Nebezpečí užití VOR spočívá právě primárně v jeho hepatální biotransformaci(CYP2C19,CYP3A4,CYP2C9) a tedy vysokého potenciálního nebezpečí lékových interakcí. O pevném sepětí VOR s enzymy cytochromu svědčí samotný obecný mechanismus účinku všech azolů-inhibují na P450 závislou 14 α -sterol-demetylázu, kterážto zajišťuje základní krok v biosyntéze ergosterolu

buněčné stěny hub. Zatím v literatuře nejnověji nasyntetizovaný triazol ravukonazol prochází klinickými studii a příbuzný posakonazol (Noxafil[®] por.sus.) není z důvodu ekonomické nedostupnosti v permanenci(25). Je nutné podotknout, že antimykotická profylaxe zvyšuje riziko bakteremie(1). Tudíž je zapotřebí brát na zřetel její nežádoucí účinky a bezpečnost nemocných. Z toho vyplývá, že zejména povrchové houbové infekce nejsou rozumným důvodem pro podání profylaktických antimykotik, přestože kolonizace více oblastí, jež spolu anatomicky nesouvisí, představuje rizikový faktor pro přechod do invazivní kandidózy. V otázce modernizace terapie se do praxe ať už z hlediska rozmanitosti jednotlivých indikací či bakteriálního spektra v poslední době dostala potenciálně zajímavá léčiva(3).

2.14. Moderní substance pro léčbu vážných nákaz

Jestliže se vyskytne G⁺ patogen rezistentní k vankomycinu, nabízí se aplikace dvou relativně nových primárně bakteriostatických preparátů, t.č. spíše rezervních. Linezolid ze skupiny oxazolidinonů nejeví zkříženou rezistenci a má skvělou biodostupnost i po p.o.podání(2krát denně 600mg, 1). Perorální forma podávání je výhodná pro sekvenční léčbu a ambulantní péči. Originální mechanismus účinku linezolidu spočívá ve vazbě na ribozomální podjednotku 50S, čímž je blokována tvorba tzv.iniciačního komplexu s mRNA a N-formylmethionyl-tRNA navázanými na počátku. Ostatní ATB inhibující proteosyntézu (tetracykliny, aminoglykosidy, makrolidy, linkosamidy, streptograminy) zasahují až v její další fázi tzv.elongačním cyklu, což vysvětluje nepravděpodobnost vzniku zmíněné cross rezistence. Tyto klady jsou ovšem na straně druhé limitovány podezřením z navození myelotoxicity(1), až 10%ní trombocytopenie, serotoninového sy a optické neuropatie při dlouhodobějším užívání, což limituje jeho aplikaci na 28dní(7). Alternativním lékem pro nemocniční infekty(pneumonie, sepse, postižení kůže a měkkých tkání)vyvolané G⁻ rezistentními koky(MRSA-Methicillin/Oxacillin/ Resistant *Staphylococcus Aureus*, *E.faecium*) se stal roku 2000 quinupristin v kombinaci s dalfopristinem. Představují směs látek označovaných jako streptograminy, u nichž se sáhá k i.v. aplikaci cca 525mg každých 8hodin. Jde o ve vodě rozpustné deriváty pristinamycinu IA a IIA, faktorů tvořených aktinomycetou *Streptomyces pristinaespiralis*, což mimo jiné napovídá,že historie této skupinky není nejnovější. V některých zemích Evropy byla zaregistrovaná i p.o.forma(22). U mnoha exponovaných se po jejich podání vyskytly svalové a kloubní potíže(myalgie, artralgie až u 47% pacientů vystavených léčbě(1).

V současnosti prochází III.fází klinického zkoušení parenterální cefalosporin ceftobiprol cíleně vyvinutý kontra MRSA infektům kůže, pneumoniím.Vykazuje navíc vysokou

úspěšnost versus koaguláza negativním stafylokokům či penicilin rezistentním pneumokokům.

Zbrusu nový u nás ještě nekategorizovaný cyklický lipopeptid daptomycin zatím není schválen pro indikaci febrilní neutropenie ani FDA(Food and Drug Administration). Jeho spektrum zahrnuje výhradně G⁺organismy, které likviduje unikátně navázáním na jejich bakteriální cytoplazmatické membrány, následnou depolarizací potenciálu, jež vede k narušení základních procesů u prokaryot a jejich bleskurychlé apoptóze. V současnosti se aplikuje při komplikovaných postiženích kůže 280mg denně intravenózně. V České republice zatím není daptomycin dostupný ani po rozšíření jeho indikací FDA na sepse a endokarditidy stafylokokového původu. Naneštěstí ani daptomycin nezůstal ušetřen vývoji rezistence popisované i *intra therapiam*(22). K nežádoucím účinkům patří častá myositis(vhodné monitorovat jaterní kreatinínázu) a schopnost inaktivovat plicní surfaktant - kontraindikace CHOPN, astma bronchiale ,pneumonie(9).

Asi nejraněji zavedeným antimikrobní látkou se roku 2005 stal glycylycyklin tigeicyklin(i.v.100mg nasycovací dávka, poté 50mg každých 12hod). Překonání bakteriálních mechanismů jako je eflux či mutací podmíněná protekce cílového místa na rRNA rozšiřuje jeho spektrum zahrnující mnoho G⁻ MIO, anaeroby, VRE i MRSA a s 5krát silnější vazbou na 30S podjednotku ribozomu než klasický tetracyklin vypadá potenciálně velmi nadějně. V rámci klinického zkoušení vykazoval srovnatelnou účinnost s léčbou karbapenemy nebo kombinovaným podáním aztreonamu s vankomycinem. Jeho širšímu použití v hematoonkologii prozatím brání málo zkušeností v daných indikacích, nízká hladina v krvi při boji s bakteremiemi, slabá účinnost proti *P. aeruginosa* a některým poddruhům *Proteus*, *Providencia* a *Morganella*(7).

2.15. Kdy antibiotika vysadit ?

V otázce konce expozice ATB terapii se jeví jako zásadní orientační bod počet neutrofilů(nejlépe nad 1.10⁹/l) a klinický stav pacienta. Standardní doba léčby u slizničních infektů bývá kratší nežli týden, virové postižení a bakteremie vyžadují obvykle 2týdny, plicní infiltrace se neobejde bez delší pozornosti(1). V tomto případě by měli postižení mimo standardní ATB intervenci dostávat také amfotericin B. Novější antimykotika nejsou i přes lepší toleranci vzhledem k ceně schválena k terapii, kterou v daném stavu až do izolace fungálního agens považujeme za symptomatickou. Okamžité podání polyenu po zjištění pneumoinfiltrace má prokazatelně lepší výsledky nežli opožděné přidání amfotericinu k ATB léčbě. Znamky gastrointestinální nebo perianální infekce s horečkou poukazují na

polymikrobní napadení zahrnující vedle anaerobů rovněž enterokoky. Spektrum podávaných léčiv by tudíž mělo zahrnovat i tuto oblast (např. karbapenemy, popř. PIP/TAZ). U pacientů s příznaky svědčící pro pseudomembranózní kolitidu způsobenou *Clostridium difficile*, je záhodno zahájit nitrožilním či p.o. podávání metronidazolu (MET) ihned po odebrání vzorku stolice na průkaz klostridiového toxinu. Vankomycin by měl být vzhledem k možnému vyselektování VRE omezen na infekty refrakterní na MET (3). Podávání ATB až do úplného vymizení neutropenie má za následek zvýšení projevů toxicity a navíc nabízí ideální podmínky pro rozvoj druhotné mykózy. Nicméně pokud dojde k terminaci léčby ještě před vzestupem neutrofilů, musí následovat pečlivé sledování nemocného pro případ teplotní recidivy. U pacientů s chronickou neutropenií lze terapii vysadit po 2 týdnech pouze za podmínky afebrilií a negativního mikrobiologického nálezu. A v poslední řadě lze opustit ATB i při přetrvávající horečce, ale pouze nebyl-li izolován bakteriální kmen a množství neutrofilů se pohybuje nad $0,5 \cdot 10^9/l(1)$.

2.16. Selekce necitlivých agens

Pokud se blíže zaměříme na vznik rezistencí, pak zjistíme, že antimikrobní léčiva byla velmi dlouhou dobu považována za bezpečné léky a uplatňoval se názor o jejich neodkladném podání (přestože se o bakteriální infekci s největší pravděpodobností nejednalo). Právě s nadměrnou spotřebou ATB (10), nedůslednou kontrolou infekcí, nedostatečnou podporou správné ATB praxe a v neposlední řadě zachováním užívání ATB mimo medicínu - např. ke krmení hospodářských zvířat za účelem stimulace jejich růstu (12) souvisí ztráta citlivosti MIO. Dopad tohoto jevu na současnou medicínu lze spatřovat zejména při častějších výskytech a variabilitě nozokomiálních infekcí, selhávání ATB terapie a s tím související vyšší mortalitou a neposlední řadě také zvyšujících se nákladech na léčbu, jež je vyvolána nutností používat účinnější a tedy často i dražší přípravky (10).

V případě odolnosti k více antibiotikům se jedná buď o multirezistenci (ke třem až šesti) nebo polyrezistenci (k více než sedmi). MIO, které nejsou působením daného ATB ovlivněny - tedy nespádají do spektra jeho účinku, označujeme jako primárně (přirozeně) rezistentní. Toto je způsobeno nepřístupností nebo absencí cílové struktury pro dané ATB (15). Znalost přirozené rezistence u konkrétních druhů je nutná a užitečná jednak proto, že ATB pak nelze použít v léčbě, ale i proto, že specifická rezistence je přísně vázaný znak, jež může být užitečný v identifikaci (19).

Z lékařského hlediska se mnohem větší pozornost věnuje sekundární (získané) rezistenci, což je proces vzniku necitlivého mikroba, jež byl původně k dané antiinfekční substanci vnímavý.

K navození rezistence dochází buď rychle, často jednostupňovitě a nevratně(streptomycinový typ) nebo pomaleji, postupně a obvykle reverzibilně(penicilinový typ). Trvání rezistence na některá antibiotika má charakter permanentní(tetracykliny/TET/,COT=SMX/TMP), u jiných může přetrvávat pouze přechodně, krátkodobě(Welchův fenomén(15), *Welch William H.* (1850–1934) – *americký patolog a bakteriolog, významná postava americké medicíny. Po návratu ze studijních pobytů v Evropě(Štrasburku, Lipsku a Vratislavi) byl jmenován profesorem patologie na John Hopkins Medical School a stal se jedním z hlavních spolutvůrců jejího věhlasu. Jeho nejvýznamnějším objevem byl bacil plynaté sněti(2).*

Odolnost vzniká dvěma základními způsoby. První možnost se označuje jako fenotypická adaptace a vyjadřuje se přechodným přizpůsobením MIO ke změnám jeho vnitřního(metabolismus) a vnějšího(přítomnost ATB) prostředí. Jako příklady lze uvést tvorbu penicilináz indukovanou přítomností β -laktamů. Vybrané druhy G^+ koků vyvíjejí rezistenci ztrátou či změnou (houby) struktury buněčné stěny. Kupříkladu mykobakterie podmiňují zranitelnost vůči ATB svou aktivní růstovou fází, nikoliv klidovým stadiem.

Klinicky relevantnější typ vzniku odolnosti se označuje jako rezistence genotypická. Ta může být chromozomální daná změnou genomu udělující prokaryotám výhodu přežití v přítomnosti potenciálně ohrožujících ATB molekul. Selekcí tlak antiinfekčního léčiva má pak za následek eliminaci citlivé populace mikroba ve prospěch nesensitivní. Podstata vzniku tkví v mutaci ať už spontánní(frekvence 10^{-6} - 10^{-12}) či indukované vnějším faktorem(chemicky, zářením). Za extrachromozomální necitlivost se označuje přenos genetické informace(genů), a tedy i rezistence, již tato skupina nukleotidů kóduje. Uvedený transfer se obvykle realizuje za pomoci mimojaderné DNA, nejčastěji jde o transpozony nebo plazmidy. Samotný mechanismus je založen na genetické rekombinaci, tzv.parasexuálními procesy probíhajícími nejčastěji jako konjugace. Obecně mezi nejčastější způsoby navození rezistence lze jmenovat tyto čtyři:

- **Nepropustnost**(impermeabilita) molekul ATB k cílové struktuře(15) nebo produkce membránového transportního proteinu exportujícího(aktivní reflux) ATB ven z vlastní prokaryotické buňky či snížená schopnost akumulace zejména chinolonů mutací genu OmpF determinující porin(19) čímž je ztracena schopnost uplatnění účinku.
- **Alterace** cílové struktury - např.receptoru či jiného vazebného místa pro ATB(15), např.methyláza methylující adeniny v 23S ribozomální RNA, které jsou vazebným místem pro makrolidy. Také lze zmínit produkci determinačních genů jako jsou pen A u neisserií nebo mec A v případě MRSA, jež mají za následek tvorbu PBP(**P**enicilin **B**inding **P**roteins) s nízkou afinitou k penicilinům(19).

- **Náhrada** cílové struktury - tj. mikrob si vytvoří složku imunní vůči působení antiinfektiva (odlišná gyráza-mutací genu *gyr A*-intaktní k chinolonům(15), dihydropteroátsyntáza k sulfonamidům, dihydrofolátreduktáza k trimetoprimu(19).
- **Inaktivace** či modifikace ATB nejčastěji enzymaticky, typický příklad se nabízí v na R - plasmidech kódovaných β -laktamázách(15) či acetylázách chloramfenikolu případně adenynylázách nebo fosforylázách aminoglykosidů.

2.17. Klasifikace penicilináz a cefalosporináz

Co se β -laktamáz týče, bylo popsáno mnoho desítek enzymů spadajících do 11 skupin dle funkčních vlastností. Skupina 1 zahrnuje indukovatelné enzymy primárně lokalizované na chromozomu preferenčně štěpící cykloamidový kruh cefalosporinů. Produkce druhu *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* a *Pseudomonas aeruginosa* dosahuje značného významu zejména z klinického hlediska, jelikož znamená závažný léčebný problém. Indukci tvorby těchto laktamáz mají na svědomí cefoxitin, imipenem a aztreonam.

Druhá třída je charakterizována primární aktivitou k penicilinům, působí ovšem i destrukci cefalosporinů. Celkově se skládá z osmi podskupin, do nichž patří plasmidová β -laktamáza G⁻ tyčinek TEM-1 (označená dle jména řecké pacientky/Temoniera/ od níž byl kmen *E.coli* v roce 1963 s touto laktamázou izolován) a dále oxacilinázy a karbencilinázy.

Třetí třída zahrnuje metaloenzymy neinhibovatelné klavulanátem - L1 tvořený *Stenotrophomonas maltophilia* a enzym CcrA štěpící karbapenemy a cephamyciny, rovněž intaktní ke klavulanátu. S rostoucím užíváním cefalosporinů se v 80. letech začaly objevovat nové laktamázy - tzv. ESBL (Extended Spectrum β -Laktamases). Derivují z dosud známých enzymů, od nichž se liší mnohdy nepatrnou substitucí aminokyselin v molekule a širším spektrem účinnosti. Charakteristickou pro ně je aktivita vůči ceftazidimu, cefotaximu a aztreonamu. Do této rodiny se počítají i deriváty SHV (SulfHydrylVariable) s vyšší aktivitou k cefotaximu než k ceftazidimu a s poznávacím znamením vyšší hodnoty izoelektrického bodu než deriváty TEM. Potíž rozšíření β -laktamáz spočívá v jejich snadné přenosnosti. Například původní TEM se plasmidem rozšířila ve skupině G⁻ fermentujících tyček a objevila se též u *P.aeruginosa* a v 70. letech i u *H.influenzae* a *N.gonorrhoeae*. V posledních dvou jmenovaných mikrobech se však plasmidy nereplikují, tudíž se nerozšířily explozivně.

Velkou pozornost poutají zejména 2 již prozkoumané enzymy ze skupiny β -laktamáz s úplně rozšířeným spektrem působnosti nederivované z rodin TEM ani SHV. Enzym označený

MIR - 1 (novel boRn plasmId Mediated) vykazuje aktivitu k mnohým cefalosporinům (mimo jiné cefotaximu, ceftazidimu, ceftriaxonu) a aztreonamu (AZT). Navíc se nevyznačuje citlivostí k inhibitorům. Druhý enzym označený dle plasmidu pMS350 byl identifikován u *P.aeruginosa*. Zahrnuje ještě širší substrátový profil včetně imipenemu, penicilinů a mnoha cefalosporinů. Nehydrolyzuje však aztreonam a piperacilin. Řadí se do 3. skupiny spolu s chromozomálními metaloenzymy a jelikož je zprostředkován plazmidem, velmi snadno se šíří a nepodléhá inaktivaci inhibitory. U G^+ koků se jedná o extracelulární enzymy, u G^- bakterií o proteiny intracelulární (19).

V roce 1995 došlo k úpravě a sjednocení nomenklatury β -laktamáz pod názvem Bushové – Jacobyho - Madeirosovo funkčně klasifikační schéma. Převratem ve členění těchto enzymů představovalo rozdělení dle Amblera stavící na analýze aminokyselinových sekvencí hydrolyzujících enzymů (21). Tabulka 7 představuje první jmenované dělení, jak jej prezentuje 3.LF UK.

Tabulka 7 Klasifikace β -laktamáz (20)

GROUP	PREFERRED SUBSTRATE	INHIBITION		TYPE ENZYMES	BACTERIUM
		CI	EDTA		
1	Cephalosporins	-	-	AmpC enzymes, MIR-1	gram-negative bacteria
2 a	Penicillins	+	-	Penicillinases	gram-positive bacteria
2 b	Penicillins, cephalosporins	+	-	TEM-1, TEM- 2, SHV-1	
2 be	Penicillins, cephalosporins, monobactams	+	-	TEM-3 to TEM- 26, SHV- 2 to SHV-6	<i>Klebsiella oxytoca</i>
2 br	Penicillins	+ -	-	TEM-30 to TEM-36, TRC-1	
2c	Penicillins, carbenicillin	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4	
2 d	Penicillins, cloxacillin	+ -	-	OXA-1 až OXA-11, PSE- 2,(OXA-10)	
2 e	Cephalosporins	+	-	Inducible cephalosporinases	<i>Proteus vulgaris</i>
2 f	Penicillins, cephalosporins, carbapenem	+	-	NMC-A Sme-1	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Serratia marcescens</i>
3	Most β -lactams, carbapenem	-	+	L1 CcrA	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Bacteroides fragilis</i>
4	Penicillins	-	?	Penicillinase	<i>Burkholderia cepacia</i>

V případě aminoglykosidů jest zejména acetylace jejich aminoskupin vůbec nejčastější příčinou rezistence k těmto ATB. Např. typ AAC(2') - *Aminoglycoside ACetyltransferase* - se vyskytuje u providentií, seratií nebo enterococců. Pro zajímavost významný AAC(6') typ II kodovaný geny na plasmidech u G^- bakterií udílí pseudomonádám schopnost odolávat gentamicinu. Mimoto více než 50% bakterií čeledi *Enterobacteriaceae* nese tento enzym. G^-

fermentující tyčky využívají zase adenylaci hydroxylové skupiny aminoglykosidu na pozici 2'. Fosforylace hydroxyly na pozici 3' inaktivuje nejčastěji kanamycin a neomycin. Enzymů, katalyzujících tyto změny, jest podle mikroba či substrátu nejméně sedm, z nichž

APH(3', *Aminoglycoside Phosphorylase*) - VI vykazuje aktivitu ke všem aminoglykosidům. Zvláštní postavení dvojkombinace APH(2') + AAC(6') předurčuje jejího producenta - *Enterococcus faecalis* - k rezistenci ke gentamicinu vysokého stupně. U stafylokoků působí jen toto synergické spojení rezistenci k aminoglykosidům ze 40%(19).

V jistých klinických situacích projevují MIO schopnost přežít v tkáních hostitele i v přítomnosti ATB, ačkoliv vůči němu vykazují *in vitro* citlivost. Tento fenomen se označuje jako perzistence a předpokládá se, že může odpovídat za relapsy určitých nákaz (TBC, kandidové a stafylokokové infekty). Za velmi závažný stav se považuje výskyt tzv. zkřížené rezistence k ATB podobné chemické stavby, v minulosti významné u sulfonamidů. V případě, že tento status není absolutní, mluvíme o částečné zkřížené odolnosti (aminoglykosidy, azoly). Nejzávažněji se jeví rezistence sdružená k variabilním chemickým strukturám založená extrachromozomálně(15).

2.18. Projevy rezistence v praxi

V procentuálním vyjádření mají infekce způsobené multirezistentními bakteriemi významně vyšší úmrtnost a kratší přežívání než ty způsobené jejich citlivými klony (16,1% vs. 4,9%). Ještě výraznější rozdíl můžeme spatřit u nákaz způsobených *K. pneumoniae* a *P. aeruginosa*, kdy při nákaze rezistentními podkmeny dochází k úmrtí v 21,9% případů, zatímco citlivé druhy se daří údajně eliminovat zcela. Obrovské nebezpečí představují také ventilátorové pneumonie etiologicky způsobené oxacilin - rezistentním *S. aureus* (MRSA) s 80%ní úmrtností oproti max. 15%ní u citlivých *spp.* Od 80. let pomalu stoupá odolnost bakteriálních kmenů ke známým ATB a zároveň klesá počet nových ATB zaváděných do praxe. Že by začátek konce antibiotické éry medicíny s nástupem využití bakteriofágů? V ČR stoupá výskyt ESBL (Extended Spectrum β -Lactamases) *K. pneumoniae* zejména na JIP (Jednotky Intenzivní Péče), kde jejich prevalence tvoří 38,5% z celkového množství *Klebsiella spp.*, což je více než dvojnásobný počet oproti standardním oddělením. Nejčastější G^+ kmeny patogenů v českých nemocnicích izolované z krevního řečiště byly *S. aureus* (39%), koaguláza negativní stafylokoky (34%),

S. pneumoniae (11%) a *Enterococcus spp.* (9%, 10). Z celoevropského pohledu bylo ve studii EPIC zjištěno, že 60 % nozokomiálních nákaz (NN) *S. aureus* na JIP bylo meticilin - rezistentních (z toho nejčastěji 80% v Itálii, Francii a Řecku) a 46% kmenů *P. aeruginosa* bylo

odolných vůči gentamicinu. Výrazně stoupá schopnost pseudomonád čelit chinolonům. Incidence NN se v Evropě pohybuje od 9-37%. Prevalence a úmrtnost na tyto infekty dosahovaly maxima na jihu(korelace s výskytem MRSA) a minima byly pozorovány ve Skandinávii a Švýcarsku. Odlišnost lze vysvětlit údajně tím, že apeninské či pyrenejské JIP obecně pečují o menší počty vážněji nemocných náchylnějších k nákazám. Mikrobi na JIP bývají častěji rezistentní nežli ti izolovaní od ostatních pacientů či v terénu. Příčinou bude pravděpodobně vysoký selekční tlak užívaných ATB preparátů. Asi nejefektivnější možností, jak ovlivnit a předejít nežádoucímu výskytu necitlivých mikrobů na relativně uzavřených pracovištích, je cyklická změna užívaných ATB(14).

2.19. Situace v České republice

V rámci evropské surveillance - propracovaný systém sledování charakteru spotřeby ATB a výskytu antibiotické rezistence - EARSS(European Antimicrobial Resistance Surveillance System) byly získány podrobné údaje o prevalenci, stavu a trendech antibiotické rezistence sedmi hlavních původců invazivních infekcí. Kmeny *E.coli*, *S.aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E.faecalis*, *E. faecium* a *P.aeruginosa* byly izolovány od 23 922 pacientů, hospitalizovaných v období červenec 2000 - červen 2006 v 83 nemocnicích se spádovou oblastí 90 % obyvatel ČR. Frekvence výskytu druhů bakterií u pacientů s invazivní infekcí v ČR je podobná jako v jiných zemích kromě nízkého počtu kmenů *S.pneumoniae*, způsobeného zřejmě pozdním nebo žádným odběrem krve ke kultivaci u pacientů v komunitě. Infekce způsobené *E.coli* převažují u žen (60 %), infekce ostatními druhy jsou častější u mužů (60 %). Typicky nosokomiální původci (*E.faecalis*, *E.faecium*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*) převažují u pacientů na JIP a hematologii. Zhruba 95 % pacientů s bakteriemickou infekcí jsou dospělí.

K penicilinu jsou kmeny *S.pneumoniae* rezistentní téměř výlučně a pouze v nízkém stupni. V roce 2006 poprvé počet kmenů rezistentních k erytromycinu/makrolidům(6%) převýšil rezistenci k penicilinu (3,4%).

Počet infekcí způsobených kmeny *S.aureus* rezistentními k oxacilinu (MRSA) je v roce 2006 čtyřnásobně vyšší(13,1%) než v roce 2000(3,8%), v důsledku šíření epidemického klonu. Téměř polovina kmenů *E.faecalis* a 80 % kmenů *E.faecium* je vysoce rezistentních ke gentamicinu, a byly zaznamenány epidemické výskyty infekcí způsobených vankomycin - rezistentními kmeny *E.faecium*.

U kmenů *E.coli* se rezistence k ciprofloxacinu v průběhu 6 let ztrojnásobila a v roce 2006 zasáhla čtvrtinu invazivních izolátů. Nejvíce alarmující stav rezistence byl zjištěn u

K.pneumoniae a *P.aeruginosa*, u nichž byla prokázána vysoká a téměř identická rezistence k ciprofloxacinu(43,8%, resp.45,9%), k ceftazidimu (32,3%, resp.35,2%) a ke gentamicinu (28,8%, resp.28,4%). ČR zaujímá čelní místo mezi 30 evropskými zeměmi ve frekvenci výskytu rezistentních kmenů těchto dvou druhů. Vzestup počtu invazivních infekcí způsobených rezistentními kmeny bakterií a jejich rychlé šíření v českých nemocnicích je pravděpodobně způsobeno nedodrčováním protiepidemických opatření a nadužíváním antibiotik. Zavedení nápravných opatření je tudíž vysoce urgentní(11).

Pokud jde o samotnou surveillance, mohla by být mnohem lépe využita kupříkladu data od zdravotních pojišťoven. Stále u nás převažuje tendence informace spíše utajovat než je sdílet a systematicky s nimi pracovat. Přitom z údajů pojišťoven je relativně snadné poznat, jaká ATB a kolik konkrétní lékař nebo konkrétní skupina lékařů předepisuje. I zde narážíme na to, že Česká republika nemá definovanou lékovou politiku(12).

2.20. Eliminace rezistence

Možnosti řešení problému rezistence tkví především ve zvýšení kvality používaných ATB, tedy zpřesněním indikací, správným dávkováním, aplikačními intervaly, dobou podávání. Dále se nabízí preference cílené léčby(po mikrobiologických kultivacích) a omezení bezdůvodného používání širokospektrých přípravků. Obecně vzato by se mohla i snížit spotřeba antimikrobních léčiv a nastartovat vývoj nových molekul s jejich briskním uplatněním v klinické praxi. Zde však možná došlo k podcenění dalšího výzkumu v období „zlaté éry ATB“(50.léta - konec 70.let, tabulka 8), kdy podle některých tehdejších prognóz dokonce nebyla daleko doba, ve které se nákazy nebudou vyskytovat vůbec(10).

Tabulka 8 Historie objevů a vývoje ATB(16)

rok uvedení	skupina ATB(chemoterapeutik)
1935	Sulfonamidy
1941	Peniciliny
1944	Aminoglykosidy
1945	Cefalosporiny
1949	Chloramfenikol
1950	Tetracykliny
1952	Makrolidy/Linkosamidy
1956	Glykopeptidy
1957	Ansamyciny
1959	Nitroimidazol
1962	Chinolony
1968	Trimetoprim
2000	Oxazolidinony(linezolid)
2003	Lipopeptidy(daptomycin)
2004	ketolidy(telithromycin)
2005	glycylcykliny(tigecyklin)

V roce 2002 nebyl mezi 89 nově zavedenými HVLP(Hromadně Vyráběný Lékový Přípravek) žádný antibiotický preparát a navíc z nynějších více než cca 400 látek v klinických a preklinických zkoušeních se nachází v produktovodu pouze okolo 5ti antibakteriálních sloučenin(16).

Navíc se pomalu ale jistě vyčerpávají cílové struktury(organely) pro ATB u prokaryotických(bakteriálních) buněk a v neposlední řadě byla utlumena aktivita farmaceutických společností při vývoji z důvodu existence ekonomicky zajímavějších skupin léků, neúměrně vysokých investic, přísných bezpečnostních kritérií a neúměrně dlouhého intervalu mezi objevem nové látky a jejím uvedením na trh(10). Vývoj nových ATB probíhá především na úrovni hledání dalších cílů esenciálních pro funkci MIO bez současné interference s buňkami makroorganismu.

Jako velmi perspektivní se v tomto směru jeví genomika, jejíž snahou jest určit pořadí bází DNA studovaného druhu a určit funkční vztahy mezi geny a vytěžit z této znalosti relevantní závěr. Hlavní oblastí zájmu vědců, k níž se upíná mnoho současných výzkumných aktivit se zdá být inhibice proteosyntézy. Velmi intenzivní pozornost se věnuje ncRNA(nekodující sekvence). Nalezení jejich klíčové úlohy v biologických procesech a zejména postupů regulujících jejich funkce může vyústit ve zrod nové generace látek účinně a selektivně

zasahujících patogenní mikroby bez devastujícího vlivu na přirozenou mikrofloru. Navíc by se takto zamezilo zmiňovanému neselektivnímu působení ATB na nepatogenní bakterie, které by pod tlakem léčiv mohly aktivovat mechanismy rezistence a tyto pak sekundárně přenášet na kmeny schopné vyvolat chorobu.

Další směry se zaměřují na faktory virulence hrající zásadní úlohu při vzniku infekčního procesu. Dozvídáme se tak o bloku produkce toxinů nebo sekrečního systému zajišťujícího vstup efektorových proteinů do hostitelské buňky, což jest základní podmínka uplatnění invazivity mnoha intracelulárních parazitů. V neposlední řadě se pozornost zaměřuje na blokádu molekul “quorum sensing“ zajišťujících bakteriální komunikaci vedoucí ke kolonizaci(22).

2.21. Perspektiva z nanosvětla

Ražinované MIO představují dosti silnou pohnutku k renesanci tzv.“Stalinova“ léku - pracovitých bakteriofágů. Tyto viry jsou zřejmě nejhojnější formou pozemského života. V kapce mořské vody jich žijí miliony a naše tělo je jimi pokryto jako mikroskopickým kobercem – zvenčí i zevnitř. *Historie jejich objevení sahá do roku 1896, kdy si britský chemik Hankin všiml podivné vlastnosti vody z posvátné indické Gangy – hynul v ní původce cholery. Hankin ale nezjistil, co bakterie ničí. Totožnost mikroskopického zabijáka odhalil až roku 1915 při likvidaci epidemie infekčního průjmu v pařížských kasárnách kanadský biolog Félix d'Herelle(1873-1949) působící t.č.v L'institut Pasteur. Ještě v roce 1925 inspirovaly d'Hérelleovy výzkumy amerického spisovatele Sinclaira Lewise k napsání románu Arrowsmith, ve skutečnosti byly na Západě dny této léčby sečteny z důvodu častého selhávání(toxické příměsi pramenící z nedokonalého čištění, nevhodné typy fágů). Západ tedy na léčbu pomocí bakteriofágů zanevřel. V sovětském Rusku však zůstala v oblibě. U jejího počátku stál gruzínský biolog Giorgi Eliava(1892-1937).*



slavný Gruzínek(vlevo) a jeho mentor na dobových fotografiích

Ten strávil v Pasteurově ústavu pět let výzkumem zmíněných nanoorganismů a po návratu založil vlastní výzkumné centrum v Tbilisi. Bádání v Eliavově ústavu se dostalo nečekaného impulsu, když se k týmu v roce 1933 připojil samotný d'Hérelle. Příjezd Kanadana se stal politickou senzací. Stalin nejen samotného dezertéra ze Západu bohatě odměnil, ale všemožně podporoval i samotný výzkumný projekt. Za Velké vlastenecké války pracovaly provozy ústavu naplno. Rudá armáda dostávala z Tbilisi bakteriofágové preparáty proti dyzenteriím, sněti a pneumoniím. Navíc byly bakteriofágy prakticky zdarma, v těle pacienta se samy množily. Když má virus dost potravy v podobě vhodných bakterií, namnoží se z jednoho virionu za hodinu 40 000krát.

Léčba pomocí fágů není všelékem na bakteriální infekce. Cesta do praxe bude dlouhá. Ve většině zemí ji teprve čeká důkladné, náročné posuzování a schvalování. Lékaře straší představa, že si virus s vlastní dědičnou informací odnese z napadené bakterie její gen zodpovědný za produkci nebezpečných toxinů či dokonce nukleotidy kodující rezistenci a byl by tak schopen je šířit do jiných MIO. Reálná šance, že si bakterie ke svým virům vyvinou rezistenci se podle dosavadních zkušeností zdá vysoce nepravděpodobná, jinak řečeno je mnohem vzácnějším fenoménem než vývoj rezistence na ATB. Prudce rostoucí počet firem zaměřených na výzkum, vývoj a výrobu bakteriofágových léčiv ale svědčí o tom, že svět brzy zmíněné komplikace provázející přípravu fágových léčiv překoná a zároveň prolomí pomyslnou psychologickou bariéru “nové neobvyklé léčby přicházející z bývalého Sovětského svazu“(23).

2.22. Alternativní metody prevence vzniku necitlivých MIO

Asi poslední oblastí na níž se soustředí pozornost při boji s rezistencí lze označit inhibitory exfluxních systémů transportujících ATB z bakteriální buňky. Tyto schopnosti se přisuzují idolovému alkaloidu reserpinu izolovanému z *Rauwolfia serpentina* (zmijoví hadová) dříve užívanému jako hypotensivum se suicidálně depresivními nežádoucími účinky nebo isocholinové struktury berberinu z *Berberis vulgaris*, v minulosti oblíbený v Orientu jako intestinální antiseptikum(22). V současnosti se intenzivně zkoumá přínos také z dřívě izolovaného 5'-methoxyhydno-karpinu jako nejúčinnějšího inhibitora zmíněných multi drug rezistence pumps(MRP). Tato sloučenina byla mimochodem popsána jako minoritní součást oleje chaulmoogra - tradiční uctívané fyto medicíny v jihovýchodní Asii při terapii lepry. Provedené experimenty na *S.aureus* poukázaly na vysokou akumulaci berberinu a ethidium bromidu (interkalátní mutagen užívaný v genomických laboratořích k vizualizaci úseků DNA při gelové elektroforéze) v prokaryotické buňce v přítomnosti 5'-MHC, bez jehož asistence by byly promptně eliminovány(24).

2.23. Konec ATB?

Nejen v odborné literatuře, ale i ve sdělovacích prostředcích se stále častěji setkáváme s informacemi o globálně narůstající rezistenci jdoucí v ruku v ruce se ztrátou klinické účinnosti mnohdy i nejnovějších přípravků. V anglické terminologii se takovéto MIO příhodně označují "superbugs". Podle mnohých se v tomto kontextu jedná o prokazatelnou krizi ATB terapie či dokonce o počátek postantibiotické ery(22). Každopádně je nesporné, že bakterie byly na naší planetě mnohem dříve než lidé a nepochybně zde i lidskou existenci překonají. Je však důležité udělat vše pro to, aby doba našeho společného soužití byla co nejdelší(10).

2.24. Zámořský experiment

O rapidním zvyšování odolnosti MIO svědčí i studie NARMS(National antimicrobial resistance monitoring system), již se účastnilo všech 50 států USA a reprezentuje tedy přibližně všech 294 milionů obyvatel. Projekt přinesl klinicky použitelné informace týkající se infekcí způsobené *Campylobacter spp.* a *Salmonella spp.* K terapii těchto nákaz se ve Spojených státech používají fluorochinolony a cefalosporiny III. generace (např. ceftriaxon

nebo ceftiofur užívaný převážně u živočišné výroby a rezistence k němu koreluje s prvním jmenovaným). Kyselina nalidixová představuje základní chinolon. Snížená odpověď MIO na její podání odpovídá možnosti selhání léčby ciprofloxacinem. Prokázala se celková rezistence odpovídající 19% izolátů *Campylobacter spp.* (z toho 30,8% *C.coli*, 18,1% *C.jejuni*) v roce 2004 oproti 12,9% v 1997 vůči CIP. Celkem 2,6% kultivací non - *Typhi Salmonella* byly odolné proti působení kyseliny nalidixové ve srovnání s 0,4% v 1996. Z rezistentních serotypů tvořila nejběžnější skupinu *S. enteritidis* v 38,3%, u jejichž kultivarů se navíc významně zvýšila houževnatost vůči kys.nalidixové z 0,9% v 1996 na 6,0% v 2004. Ve stejných letech se prokázal i značný nárůst odolnosti non - *typhi Salmonella* podkmenů proti ceftiofuru z 0,2% na 3,4%. Téměř polovinu (47,5%) z rezistentních species představovala *S.newport*. Konečně samotná *S.typhi* vykázala nárůst necitlivosti vůči kys.nalidixové v inkriminovaných letech z 18,7% na 41,7%(13).

2.25. Detailní pohled do České republiky

Pokud se podíváme na situaci v tuzemsku (tabulka 9) monitorovanou za pomoci již zmíněného EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), pro níž jen v roce 2006 sbíralo data 48 laboratoří, pod které spadalo 68 nemocnic a celkově poskytly údaje o citlivosti 148 292 izolátů, pak nám neunikne poměrně alarmující zjištění o vzrůstající nevnímavosti zejména *Enterococcus spp.* k aminoglykosidům a *K. pneumoniae* korelující s nárůstem rezistence *P.aeruginosa* k fluorochinolonům.

Tabulka 9 Vývoj rezistence na vybraná ATB u vybraných MIO v letech 2000-2006 v České republice

Antibiotic resistance from 1999 to 2006
Table 3. Proportion of antibiotic non-susceptible isolates in percent

Pathogen	Antimicrobial classes	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin R	.	<1	<1	<1	<1	2	<1	<1
	Penicillin I+R	.	4	7	8	2	6	4	2
	Macrolides I+R	.	1	2	4	2	4	2	3
<i>S. aureus</i>	Oxacillin/Methicillin R	.	4	6	6	6	9	13	12
<i>E. coli</i>	Aminopenicillins R	.	.	42	45	45	47	50	56
	Aminoglycosides R	.	.	6	6	5	5	6	8
	Fluoroquinolones R	.	.	8	10	13	16	20	23
	3rd gen. Cephalosporins R	.	.	2	1	1	2	2	5
<i>E. faecalis</i>	Aminopenicillins I+R	.	.	3	2	4	<1	<1	2
	HL Aminoglycosides R	.	.	38	39	44	43	45	43
	Glycopeptides R	.	.	2	<1	<1	<1	<1	<1
<i>E. faecium</i>	Aminopenicillins I+R	.	.	67	73	80	81	92	90
	HL Aminoglycosides R	.	.	33	35	48	43	69	74
	Glycopeptides R	.	.	2	9	3	3	14	4
<i>K. pneumoniae</i>	Aminoglycosides R	36	38
	Fluoroquinolones R	38	47
	3rd gen. Cephalosporins R	32	35
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin R	21	29
	Ceftazidime R	40	31
	Carbapenems R	31	33
	Aminoglycosides R	28	30
	Fluoroquinolones R	45	48

V konkurenci dalších 31 evropských států si stojíme poměrně slušně. V případě *S.pneumoniae* se evropské parametry rezistence k PEN(benzylpenicilin) pohybují kolem 2%, ohledně makrolidů je srovnání obtížnější, kdy celoevropská statistika nabízí pouze data vztažená k ERY(15%). Příznivě pro nás mluví také procentuální zastoupení *S.aureus* rezistentní k methicillinu(MRSA), kdy oproti zbytku Evropy zaznamenáváme poloviční necitlivost (12%vs24%).

Naopak jako poražení vycházíme ze srovnání podílu *E.faecalis* vysoce rezistentními vůči aminoglykosidům(43%vs.35%), na což již bylo upozorněno v samotném ryze českém přehledu.Poměrně klidně se však můžeme cítit v případě VRE, kdy máme před zbytkem evropského kontinentu náskok cca 7%(4%vs11%).

Co se týká komenzální *E.coli*, máme s ostatními státy starého světadílu vzácně vyrovnanou bilanci na všech polích, ať už srovnáváme aminopeniciliny(56%vs52%), fluorované chinolony(23%vs18%), třetí generaci cefalosporinů(5%vs5%) nebo aminoglykosidy(8%vs7%). Také multi-rezistentní escherichie se vyseletovaly v téměř identickém poměru(1%vs2%).

V případě *K.pneumoniae* stojí za povšimnutí u nás přibližně dvojnásobně vyšší hodnoty rezistencí k fluorochinolonom(47%vs21%), III.generaci cefalosporinů (35%vs22%) i aminoglykosidům(38%vs19%). V návaznosti na výše zmíněná zjištění byla odolnost vůči všem třem zmíněným ATB skupinám (multi - rezistence)v tuzemsku odhalena u 20% izolátů oproti 12% evropským. Kuriozně se jeví téměř stoprocentní citlivost ke karbapenemům s jedinou výjimkou v podobě Řecka, kde se jim dokázala ubránit zhruba třetina izolovaných *Klebsiella spp.*

Nejvíce alarmující situace nastává u obávané *P.aeruginosa*, kdy ostatní země překonáváme ve všech ukazatelích(piperacilin/tazobaktam, ceftazidim, karbapenemy, aminoglykosidy) v průměru o 15%. Nejdramatičtější se stav vyvinul v již citovaných chinolonech(48%vs25%,17).

2.26. Konečné hodnocení

Tato informace o strmém nárůstu ojedinělém i v rámci celé Evropy zahrnující nejen nozokomiální patogeny obecně ale dokonce i komunitní kmeny *E.coli* může velmi brzy znamenat zásadní omezení terapeutické použitelnosti celé skupiny. I přes předpokládané postupné omezení preskripce v globálním měřítku se obecně soudí, že rezistence MIO bude

do určité míry progredovat vinou akumulace genů za toto odpovědných zejména u nozokomiálních patogenů. Kritická situace nastává především u G⁻ agens. Popisované multi či panrezistentní izoláty pseudomonád i acinetobakterů poukazují na vyčerpání rezerv současných ATB substancí. Malá naděje svítá snad jen díky karbapenemům nicméně s vysoce zdviženým prstem v podobě případného rozšíření karbapenemáz, což by útilo v praktickou neléčitelnost nejen v terénu přítomných ambulantních kmenů, ale také nákaz nemocniční etiologie. Vývoj nových antimikrobních léčiv už tak bržděný komerčněji zajímavějšími preparáty (určenými zejména pro léčbu chronických onemocnění), dlouholetou titěrnou prací od objevu nové molekuly, složitostí celého registračního procesu pramenící ze snahy o maximální bezpečnost přípravku skrývá ještě úskalí spočívající v případné změně epidemiologie nemocničních či komunitních původců infektů v období dlouholetého laboratorního a klinického zkoušení. Tento fakt ve spojení se vznikem zbrusu nového mechanismu odolnosti může značně omezit využitelnost vyvíjené substance. V nejbližší budoucnosti nelze až na světlé výjimky spoléhat na uvedení zázračného antibiotika kosícího mikroskopické patogeny napříč celým spektrem bez ohledu na rezistence. Tudíž je zapotřebí vystačit s aktuálními zdroji, což klade důraz na obezřetný a rozvážný výběr a způsob užívání této skupiny farmak. Jen za podmínek respektování a akceptace základních principů racionálního užívání ATB, nemusíme ještě v dohledné době vykročit vstříc postantibiotické eře(22).

3. Praktická část

3.1. Vlastní sběr dat

Studie byla schválena etickou komisí FNO, potažmo LF UP v únoru 2006. Sběr dat probíhal právě od tohoto měsíce do května téhož roku. Chorobopisy byly zpracovávány v prostorách hemato-onkologie a z nich zaslepená data byla přenášena do hodnotící databáze, čímž se zajistila proti zneužití. Fakta byla tříděna do tří podsouborů. První obsahoval základní anamnestické údaje:

- číslo pacienta
- datum přijetí na kliniku
- datum narození
- pohlaví
- typ onemocnění
- datum diagnózy
- podávání ATB ambulantně
- přípravný cytostatický režim
- předchozí antineoplastický režim(počty cyklů)
- druh transplantace a datum
- datum propuštění
- počet dnů hospitalizace
- užití kortikoidů(které, jak dlouho)
- výskyt mukozitidy
- infekce při hospitalizaci(lokalizace, izolovaný původce).

Druhá část databáze monitorovala přesné časové rozvržení podávaných ATB:

- číslo pacienta
- datum podání
- název léku(účinná/é/ látka/y/)
- ATC klasifikaci
- množství účinné látky v jednotce aplikační formy
- kolikrát denně byla podána
- celková podaná denní dávka(pDD)

- definovaná denní dávka(DDD dle SPC/Summary of Product Characteristics/- příbalové informace léku schválené autoritou SÚKL zjištěné z AISLP/Automatizovaný Informační Systém Lékových Přípravků/)
- poměr pDD/DDD u všech ATB substancí

Poslední oddíl se věnoval mikrobiologické statistice prováděných odběrů:

- číslo pacienta
- datum odebrání materiálu pro kultivaci
- den hospitalizace
- druh odebraného materiálu
- izolovaný mikrobiální kmen
- síla záchytu
- případné provádění testů na citlivost vůči škále ATB určené danému patogenu

3.2. Metodika hodnocení

Pro valnou většinu pozorovaných parametrů byla použita frekvenční analýza v podobě absolutních hodnot nebo procent. Často bylo využíváno aritmetického průměru nebo mediánu(pro soubory s nevhodnými extrémními hodnotami).

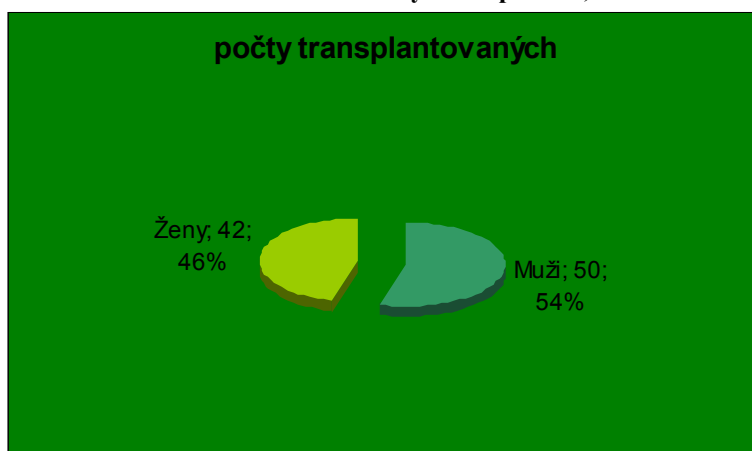
Zmíněné statistické veličiny se týkaly těchto sledovaných oblastí:

- níže uvedené základní charakteristiky souboru (počet transplantovaných, věk, rozvržení diagnóz, doba od stanovení diagnózy po provedení transplantace, doba pobytu na klinice, podávání ATB mimo kliniku, četnost přípravných(předchozích) cytostatických režimů, typ transplantace , užívání kortikosteroidů, výskyt mukozitidy(výsev od transplantace)
- frekvence užívání ATB(počty pacientů)
- správnost dávkování antibakteriálních léčiv(pDD/DDD)
- časové rozvržení poskytování antimikrobních farmak(absolutní spotřeba, DDD/počet lůžkodnů)
- podávání ATB v kombinacích
- lokalizace prováděných odběrů mikrobiologického materiálu
- počty kultivací jednotlivých agens
- vyjádření rezistencí MIO k jednotlivým ATB(podíly z izolátů, procentuálně)

3.3. Základní charakteristika souboru

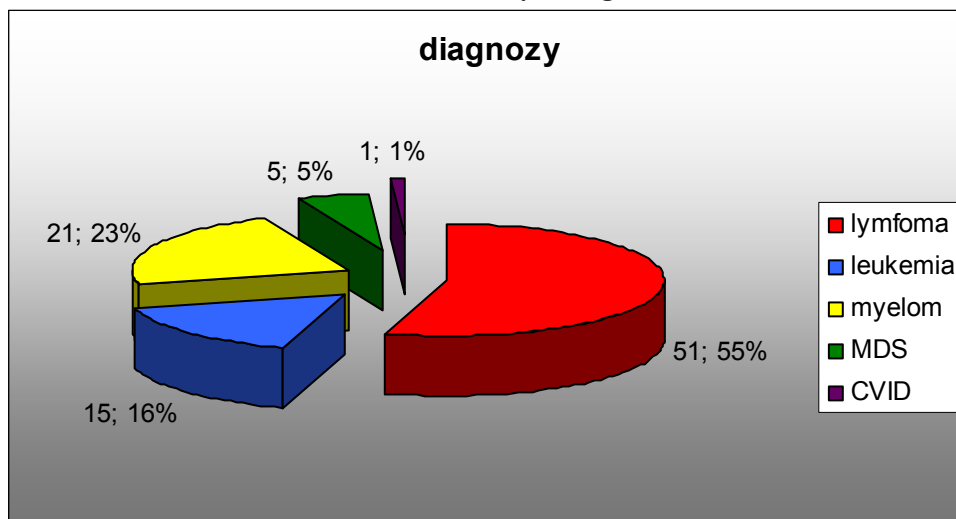
Databáze obsahuje záznamy osobních údajů nemocných, expozice ATB a závěry mikrobiologických kultivací všech dohledatelných pacientů, jež podstoupili ať už alogení či autologní transplantaci periferních kmenových buněk v letech 2003 a 2004. V prvním roce bylo tomuto úkonu podrobena 48 nemocných ve druhém 44, z čehož vyplývá celkový počet 92 zkoumaných probandů.

Graf 1 Rozdělení nemocných dle pohlaví, n=92



Mužů bylo léčeno nadpoloviční množství (50, 54%), ženy tedy obsadily zbylých 46% (42, graf 1). Vůbec nejstaršímu pacientovi bylo v době přijetí na kliniku 62 let, nejmladšímu necelých 19 roků, v obou případech šlo o muže. Medián věku hospitalizovaných byl statisticky určen na 50 let. Výrazně nejfrekventovanější chorobou, kvůli níž se pacienti na klinice objevili, se ukázal být lymfom různé histologické etiologie v různých stupních malignity (/non-/Hodgkin, difuzní/velkobuněčný/, folikulární, lymfoblastický i s možností transverze mezi jednotlivými formami).

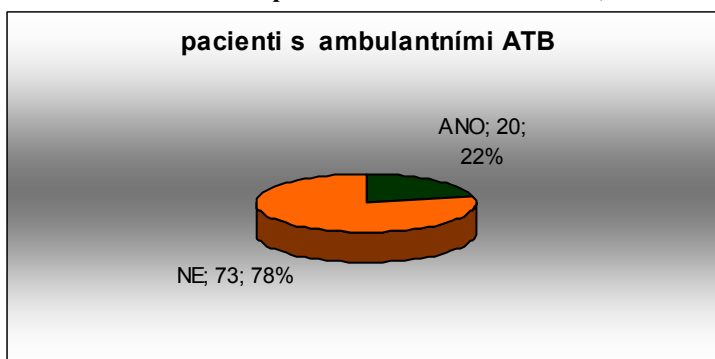
Graf 2 frekvenční analýza diagnóz, n=93



Zkratky : MDS=myelodysplastický sy, CVID=common variable immunodeficiency

Celkově 51(cca55%) případů bylo léčeno v průběhu monitorovaných 2 let na oddělení. Druhým nejčastějším onemocněním se stal mnohočetný myelom(plazmocytom, Kahlerova nemoc) se zastoupením ve 21 nemocných(cca23%). Leukemie(AML, ALL, CML, CLL – akutní/chronické/ lymfatické/myeloidní) obsadily s 15(cca16%) postiženými třetí pozici. V mizivých zastoupeních se vyskytl myelodysplastický sy(5)ve větší míře konvertovaný do AML. Byl zaznamenán jediný případ CVID(běžná variabilní imunodeficiency, graf 2). Opět medianově byl vypočítán časový úsek od stanovení diagnózy po samotnou transplantaci. Tato perioda čítala necelý rok(327 dnů). Veškerí hospitalizovaní obdrželi v průběhu pobytu na onkologii ATB kúru, ať už z důvodu preventivního krytí či pro výskyt nežádoucích neutropenických febrilií.

Graf 3 frekvence podávání ATB mimo kliniku, n=93



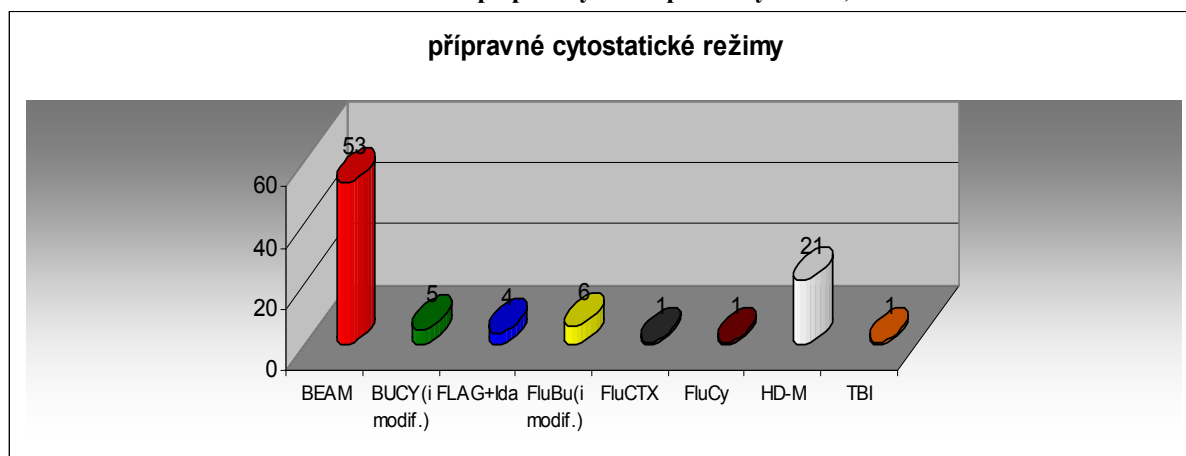
Před samotným nástupem na oddělení bylo ambulantně vystaveno ATB 20 pacientů(cca22%, graf 3), z valné části se jednalo o potlačení možného výskytu infekcí močových cest - primárně indikován byl cotrimoxazol 2×1,92g/týden, ofloxacin 2×0,4g/den, ciprofloxacin

2×0,5g/den a v neposlední řadě augmentin 2×1g/den. Z podrobnějších zkoumání by bylo eventuelně možné vyvodit, zda-li toto předběžné podávání antimikrobních substancí má vliv na vyselektování nozokomiální flory či přerůst MIO s vyvinutou rezistencí způsobenou nesprávným ambulantním užíváním ATB až po prodělané extrémní zátěži organismu zapříčiněné prodělanou cytostatickou kúrou a prodlevou mezi uchycením štěpu nové kostní dřene.

3.4. Chemoterapie krevních maligních onemocnění

Tato kapitola ve zkratce přiblíží indikace neoplastik u jednotlivých defektů hematopoetické řady, tedy jejich jednoznačné dávkování a kombinované podávání v režimech s předpokládanou nejvyšší účinností.

Graf 4 četnost přípravných neoplastických kúr, n=92



U nejfrekventovanější skupiny lymfomů (n=51) a také CLL (n=5) jednoznačně terapii zastával přípravný režim BEAM (BCNU/BiChlorNitrosUrea-karmustin/ 300mg/m² den-6, etopozid/derivát podofylotoxinu/ 200mg/m² den-5 až -2, ara-c/cytosinarabinosid/ 200mg/m² den-5 až -2 2×den, melfalan/fenylalanin mustard/140mg/m² den-1, den0=transplantace periferních kmenových buněk), který byl použit ve všech případech bez výjimky.

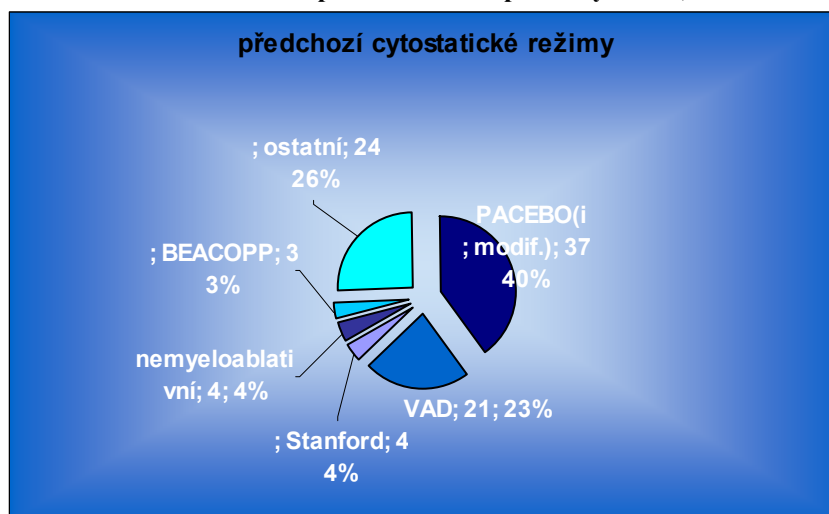
Navíc k navození remise základního onemocnění se pravidelně sahá k primárním režimům zmírňující základní projevy malignity (graf 5). Standardně u lymfomů (kromě Hodgkin) se přistupovalo k protokolu PACEBO (prednison, adriamycin, cyklofosfamid, etopozid, bleomycin, vincristin=Oncovin[®]), jenž probíhá vždy ve 14 denních cyklech alespoň 3krát po sobě. PACEBO se neobešel bez asistence protokolu IVAM (ifosfamid, etopozid=Vepesid[®], ara-c, metotrexát) čítajícího 5 dní. Standardně se tyto režimy doplňují o i.v. infuze

rituximabu(MabThera[®], 375mg/m², 1×týdně většinou po dobu trvání přídatných protokolů). Rituximab jest genetickým inženýrstvím vytvořená chimerická myší a lidská protilátka namířená proti CD20 antigenu exprimovanému u více než 95% NHL typu B(28).

Protokoly k navození remise při Hodgkinově lymfomu(n=8) se ubíraly směrem BEACOPP(bleomycin, etoposid, doxorubicin(anthracyklin), cyklofosfamid, vinkristin=Oncovin[®], prokarbazin, prednison) i v eskalované formě s dvojnásobnými dávkami. Pokud nebyla použita tato kombinace neoplastik sahalo se k obdobnému protokolu StanfordV(mechlormethamin, doxorubicin, vinblastin, vinkristin, bleomycin, etoposid, prednison). BEACOPP či StanfordV se kombinují s DHAP(dexametazon, ara-c,cisplatina).

Léčba chronické myeloidní leukémie(n=3) se prováděla režimem BuCy(cyklofosfamid, busulfan/Myleran[®] /p.o.4mg/pro die po dobu 4dní - příliš nepřistupovalo k i.v.Busilvexu[®] z důvodů ekonomických) s paralelní aplikací ATG(antithymocytární globulin). V nastolení remise se uplatňovaly interferony α , hydroxymočovina(Litalir[®] blokující ribonukleotid reduktázu)a v neposlední řadě významně život prodlužující inhibitory tyrozin kináz imatinib s dasatinibem.

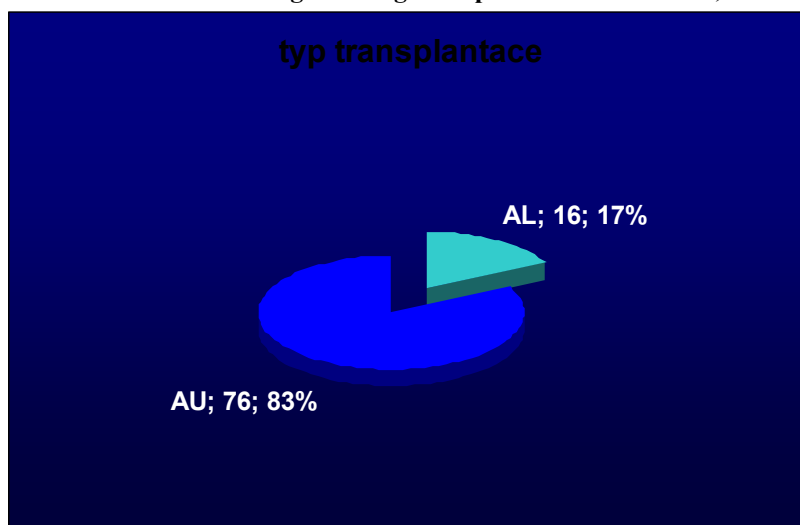
Graf 5 Rozvržení předchozích neoplastických kúr,n=93



Léčba mnohočetného myelomu(n=21) primárně charakterizovaného přítomností Bence Jonesova paraproteinu v plazmě se uskutečňovala aplikací HD(high dosage)melfalanu (200mg/kg/den), v tomto případě se doprovodné příznaky choroby(ztráta pohyblivosti v důsledku osteolýzy, nefropatie vlivem ucpaných glomerulů kappa či lambda myelomovými proteiny)mírnily režimem VAD(vinkristin, adriamycin, dexametazon)zavedeným již roku 1980 a postupně nahrazovaným thalidomidem(Myrin[®])i jeho derivátem lenalidomidem, jež

zažívají renesanci, v této pro ně nové indikaci, kde se navíc začínají uplatňovat i zatím poměrně tajemná skupina antineoplastik, tzv. inhibitorů proteazomu v čele s bortezomibem(32). Primární režimy slouží, jak již bylo řečeno, nejen jako paliativní léčba ale tvoří také vhodnou půdu pro vytvoření klidového období choroby(remise vs.relaps), v němž se v krvi pohybuje relativně nízké množství maligních komponent, což směřuje k odebrání štěpu kmenových buněk, jeho následné kryokonzervaci a pozdější použití při transplantaci autologní(76,cca83%, graf 6).

Graf 6 Četnost autologních/alogeních přenosů kostní dřeně, n=92



Tento typ transplantace se obecně nedoporučuje u leukemických chorob. Důvod spočívá v tzv. GvL (Graft Vs. Leukemia) reakci, při níž zdravý transplantát od cizího dárce (alogení) nemá pouze za úkol vytvořit základ nové hematopoetické řady, ale také se spolupodílet zároveň s chemoterapií na eliminaci zhoubných buněk. Ovšem výběr dárce (často příbuzný) musí projít náročnou procedurou zjišťování povrchových antigenů krevních elementů prováděných v HLA sekvenačních laboratořích, aby po aplikaci štěpu nedošlo k imunologické HvG (Host Vs. Graft) disease(3).

3.5. *Pacienti na klinice*

Ve zkoumaném souboru podstoupila transplantaci alogení zbytková kohorta nemocných, tedy rozdíl celkového počtu od autologních zákroků ($92-76=16$, cca 17%).

Medián doby pobytu v nemocnici čítal 21 dnů s rozpětím od minima 2 týdnů u nekomplikovaného plazmocytomu až po málo vídaných 56 dní v případě složité terapie COVID.

Masivní většina byla po prodělané léčbě propuštěna do domácího ošetřování, 1 nemocný na revers, 1 přeložen na oddělení kardiologie pro hrozící kardiogenní šok a jediný pacient exitoval pravděpodobně vinou rozvratu homeostazy, elektrolytového hospodářství po vysokodávkované chemoterapii směřující k srdečnímu selhání. Celotělové ozáření bylo použito pouze u jediného pacienta, jeden podstoupil lokální expozici.

3.6. Aplikace hormonů kůry nadledvin a jejich derivátů

V otázce užívání kortikoidů se stala situace mírně nepřehlednou. 31 (cca 34%) pacientů se během léčby vyhlo aplikaci látek se steroidní strukturou plně. 2 ženám byl podán norethisteron pro požadované oddálení menstruačního krvácení. 1 pacient obdržel kombinované antimikrobní - dexametazonové kapky (Maxitrol®) pro vývoj oftalmologického zánětu způsobeného pravděpodobně imunosupresí.

Velmi frekventovaně se uplatňoval právě dexametazon (n=40) pro i.v. podání. Kortikoidy jsou obecně indikovány pro aplikaci systemově jako doplněk cytostatické terapie (kromě ostatních přinejmenším 20 jiných použití) krevních malignit. Obecně se soudí, že tyto typy nádorů (či chybné proliferace) zastupují skupinu autoimunitních chorob, přičemž gonanová struktura steroidů svými imunosupresivními efekty potlačuje rozvoj onemocnění nebo má přinejmenším paliativní efekt (1). Nitrožilní infuze dexony však většinou předcházely injikaci neoplastik, tudíž zde lze poukázat na antinauzeální a antiemetické schopnosti speciálně dexametazonu a metylprednizolonu (Solu-medrol®) při podávání cytostatik s vysokým emetogéním potenciálem.

18 zbývajících nemocných bylo vystaveno působení (hydro)kortizonu, triamcinolonu nebo megestrol acetátu (Megace®) - primárně cytostatického gestagenu s dosud nepříliš probádaným účinkem na mentální anorexii a zejména kachexii (syntéza lipidů, subtyp Cushingova sy?) provázející onkologickou léčbu (28).

Přestože kortikoidy mají prokazatelný efekt (spíše zmírňující) na lymfoproliferativní choroby nás zajímaly spíše pro jejich schopnost imunokompromitace, a tudíž zhoršení schopnosti organismu se ubránit infekčním činitelům a usnadnit tak působení nozokomiálních kmenů. Při sledování dalšího ukazatele doprovázejícího léčbu, úporné mukozitidy - většinou kandidozního povlaku dutiny ústní znemožňujícího bezproblémový příjem potravy i zamýšlený p.o. přísun léčiv, jsem dospěli k počtu 62 (cca 67%) postižených. Mukositis svědčí o vážné imunosupresi a dává výstražný signál o zařazení postiženého k potenciálně vysoce

rizikovým. Také znamená impuls k nasazení glykopeptidu do ATB schematu (tabulka 5). Průměrně vypočítáno se tato komplikace vyskytla 12 dní ode dne 0 (=transplantace).

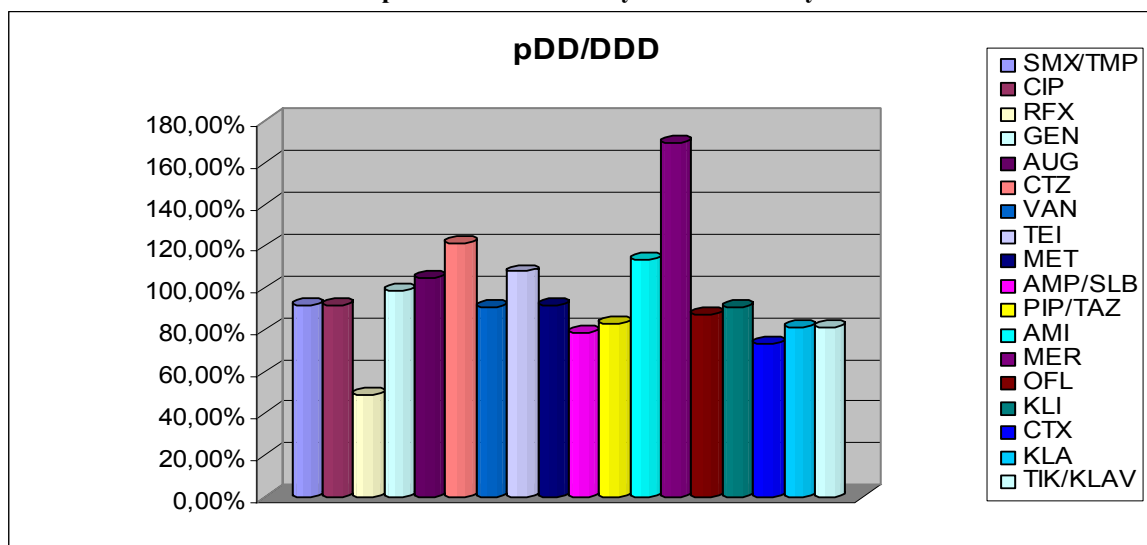
3.7. Přesnost a správnost indikace ATB

Tato pasáž se věnuje porovnávání podávaných denních dávek s definovanými (graf 7, tabulka 10) a také analyzuje používání ATB v kombinacích (grafy 8-12).

3.7.1. chemoterapeutika

Bylo možné vysledovat, že prakticky dle doporučených postupů (1), byl téměř každý pacient po nástupu na oddělení kryt dvojkombinací cotrimoxazol ($2 \times 0,96$ g/den, DDD=1,92 g, tedy poměr pDD/DDD=91,93%, 83 nemocných), ciprofloxacin ($2 \times 0,5$ g/den, DDD 1 g, tedy pDD/DDD=92,12%, 49 pacientů), který byl případně obměňován ofloxacinem ($2 \times 0,2$ g/den, DDD 400 mg, pDD obnášela 87,76%, 8 postižených) nebo rifaximinem ($2 \times 0,2$ g/den, DDD=nedefinována, z nejběžnějších indikací lze odvodit 0,8 g, poměr pDD/(DDD) tedy činí 49,13%, 46 exponovaných), jež se ovšem poprvé objevil a začal pravidelně podávat od 1.11.2003. Důvody používání těchto chemoterapeutik jednoznačně směřují ke dvěma cílům - profylaxe invaze houby *P.carinii* a obecně bakteriálních infekcí s přihlédnutím k již zmíněné hrozbě vyselektování rezistentní G^+ flory (1). Ve zkoumané kohortě postačil popisovaný dvojblok bez jiné přidružené léčby pouze 19 nemocným (cca 21%), u ostatních se objevila ať už idiopatická febrilie (39 postižených) nebo přesně lokalizovaná (intravenózní port, centrální žilní katetr, močové cesty..) a identifikovaná infekce (celkově 34 z toho *Staphylococcus spp.* 18, *Streptococcus viridens* 3, *E.coli* 3, ostatní sporadicky) vyžadující okamžitý cílený zásah specifikovaný na základě provedení stěru či odběru tělních tekutin, následnou kultivací, odhalením patologického agens a určením MIC ATB s vhodným spektrem pro léčbu.

Graf 7 Poměr pDD a DDD u veškerých ATB užívaných na klinice



Zkratky a počty probandů : SMX/TMP=sulfamethoxazol/trimetoprim(n=83), CIP=ciprofloxacín(n=49), RFX=rifaximin(n=46), GEN=gentamicin(n=53), AUG=amoxicilin/kyselina klavulanová(n=51), CTZ=ceftazidim(n=34), VAN=vankomycin(n=25), TEI=teikoplanin(n=8), MET=metronidazol(n=10), AMP/SLB=ampicilin/sulbaktam(n=35), PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam(n=15), AMI=amikacin(n=8), MER=meropenem(n=4), OFL=ofloxacin(n=8), KLI=klindamycin(n=11), CTX=cefotaxim(n=1), KLA=klarytromycin(n=2), TIK/KLAV=tikarcilin/klavulanát(n=1)

Tabulka 1 Tabelované DDD(dle SPC schválených SÚKL uvedené v AISLP(28) a přesné poměry pDD/DDD odečtené z informací v chorobopisech

	DDD	pDD/DDD
SMX/TMP	1,92	91,93%
CIP	1	92,12%
RFX	0,8?	49,13%
GEN	0,24	98,45%
AUG	3	105,09%
CTZ	4	121,74%
VAN	2	90,49%
TEI	0,4	107,84%
MET	0,75	91,39%
AMP/SLB	1,57	78,34%
PIP/TAZ	14	83,27%
AMI	1	113,11%
MER	3	168,75%
OFL	0,4	87,76%
KLI	1,68	90,47%
CTX	4	73,08%
KLA	1	81,25%
TIK/KLAV	15	81,07%

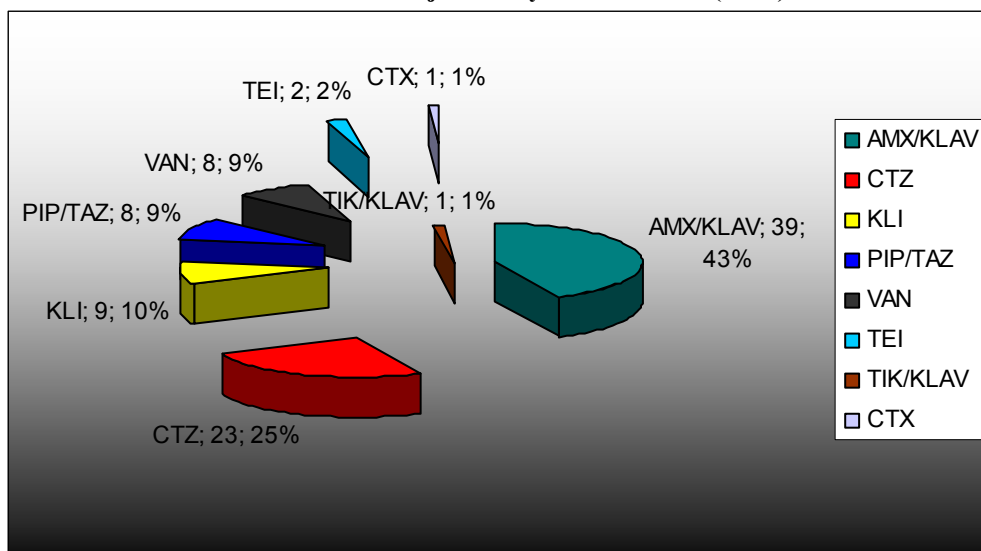
Zkratky : viz graf 7

3.7.2. Aminoglykosidy

Vůbec nejčastěji(53nemocných) z veškerých ATB farmak byl na klinice používán gentamicin ve stabilní dávce 240mg/den(DDD=pDDD, dle guidelines by mělo docházet k přepočítání na

tělesnou hmotnost - 3mg/kg/den) zvykle v jedné infuzi z důvodu snahy dosáhnout maximální baktericidní koncentrace a redukce nežádoucí toxicity. Týdenní podávání překročili lékaři v 11 případech z toho 2 krát výrazněji o dalších 7dní. Tento aminoglykosid byl aplikován pouze u jedné pacientky v dávce 160mg/den. Důvodem mohl být kachektický habitus, kombinace vícero ATB i jeho zamýšlená delší perioda přísunu(13 dní) při poměrně raritní dg.CVID. Celkový poměr pDDD/DDD činil 98,45%. Paleta jiných ATB podávaných zároveň s GEN nemohla být bohatší(graf 8). Navíc i v rámci léčby jednoho pacienta docházelo k záměnám přípravků za jiné nebo přidávání dalších, čímž se v některých komplikovaných případech stávala terapie mírně nepřehlednou a nemocný silně polypragmatický. Po standardním dvojbloku s augmentinem(viz níže) se GEN nejčastěji uplatňoval ve spojení s ceftazidimem(23 kauz, z toho +7 amoxicilin(AMX), +5 vankomycin(VAN), +3 klindamycin(KLI), +1 teikoplanin(TEI), +1 tazocin(PIP/TAZ) , +2 amoxicilin i vankomycin), dále s PIP/TAZ(8pacientů, z nich +1 ceftazidim(CTZ), +1 vankomycin),poté s VAN(8případů, z nich +1 augmentin,+1 tazocin,+5 ceftazidim). S klindamycinem byl GEN spárován 9×(z toho +5 augmentin, +3 ceftazidim, +1 AMP/SLB). Nakonec je potřeba se zmínit o současném užití s TEI(2×, z toho +1 ceftazidim) a po jednom případě s Timentinem[®] a cefotaximem.

Graf 8 kombinace jednotlivých ATB s GEN(n=91)



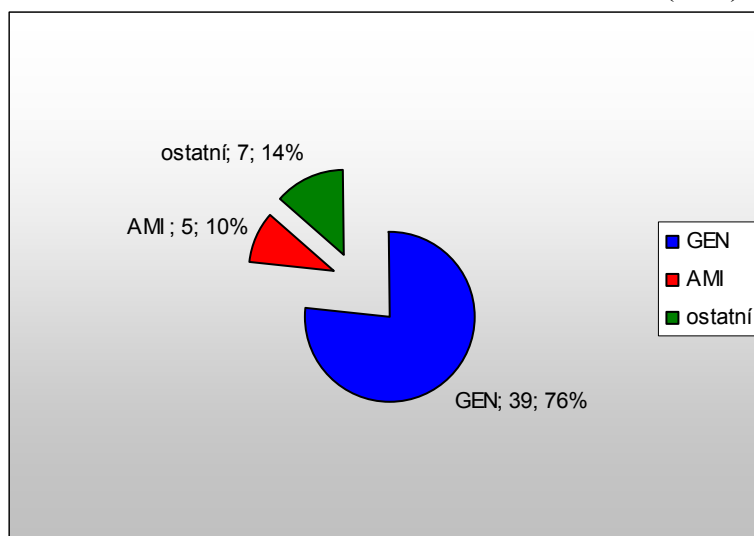
Zkratky:CTX=cefotaxim, GEN=gentamicin, AMX/KLAV=amoxicilin/kyselina klavulanová ,CTZ=ceftazidim, VAN=vankomycin, TEI=teikoplanin, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, KLI=klindamycin, KLA=klarytromycin, TIK/KLAV=tikarcilin/klavulanát

Druhý aminoglykosid, ovšem s razantně nižší frekvencí používání na klinice nežli GEN, představoval amikacin(AMI). Netilmicin, isepamicin ani tobramycin nepatří očividně do pozitivních listů oddělení. Do permanence se AMI dostal u 10 nemocných(většinou dávkován 1×1g/den, DDD=1g dle guidelines 15gm/kg/den, podaná denní gramáž průměrně přesahovala definovanou o13,11%). Celkem v polovině případů se AMI kryl s augmentinem(5 případů, z nichž 2 +CTZ), s CTZ rovněž 5krát(+2 augmentin, +2 VAN, +1 TEI), jednou byl podáván společně se sultamicilinem a konečně poslední případ zahrnoval komplexní terapii toxického šoku pravděpodobně G⁺ etiologie(+ MER, KLA, TEI).

3.7.3. β-laktamy

Ihned v závěsu za gentamicinem v četosti užívání se umístil augmentin(AMX/KLAV, 51 nemocných). V kombinaci s GEN byly použity ve 39 případech(nikoliv v jedné infuzní lahvi). Pravidelně se uplatňovala i.v. aplikace zvykle 3×1,2g/den(DDD=3g, celkově 105,09%). Aminopenicilin s enzymovým inhibitorem se uplatňoval také ve spojení s amikacinem, ovšem v podstatně menší míře(5 případů z toho 1 představoval přechod od fixní AMX/KLAV/GEN).

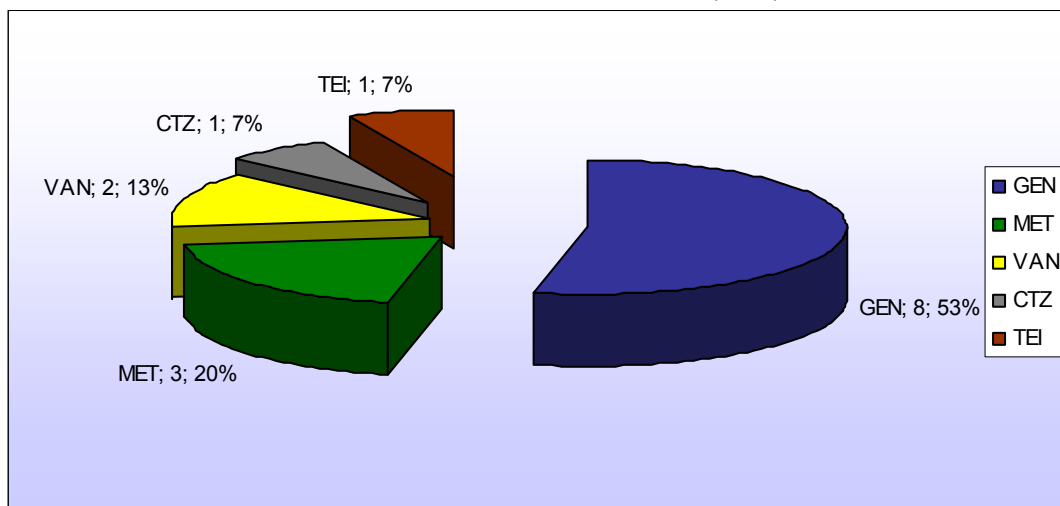
Graf 9 kombinace antimikrobních léčiv s AMX/KLAV(n=51)



Zkratky: AMX/KLAV=amoxicilin/kyselina klavulánová, GEN=gentamicin, AMI=amikacin

Další penicilin v kombinaci s blokátorem β-laktamáz - Tazocin[®] (PIP/TAZ, našel uplatnění u 15 léčených(8× s GEN z toho +2 MET a +1 VAN, 3× s MET, 2× s VAN, 1× s CTZ/TEI). Standardní aplikace se odehrává schématem 3×4,5g/den, čemuž přibližně odpovídá i DDD = 14g, poměr pDDD a DDD činil 83,27%.

Graf 10 kombinace ATB s PIP/TAZ(n=15)



Zkratky: PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, GEN=gentamicin, MET=metronidazol, VAN=vankomycin, CTZ=ceftazidim, TEI=teikoplanin

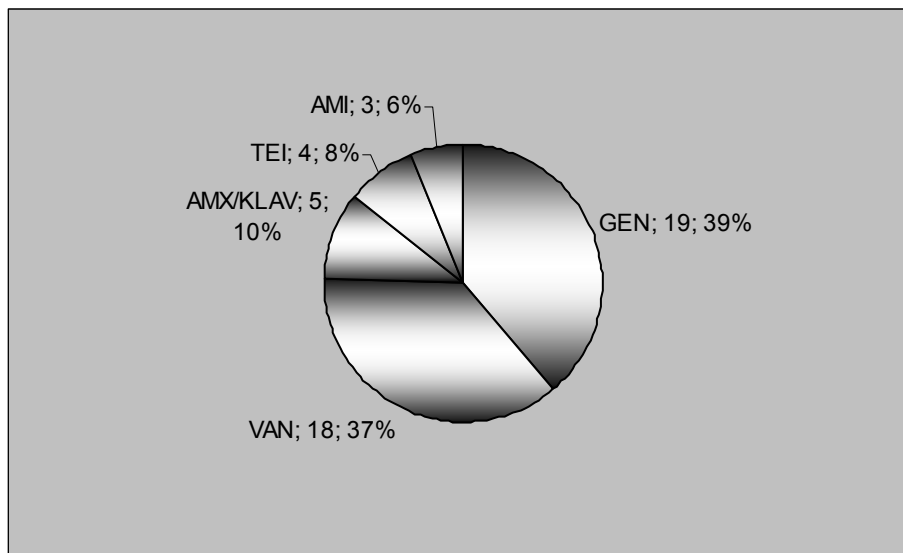
Při zkoumání fixní dvojice AMP/SLB-Unasyn[®] byl nalezen rozpor v DDD mezi inj.(2g) a tbl.(1,5g) formou. Sultamicilin byl podán celkově 35 lidem(z toho 2 i.v.) ve 113 lůžkodnech(16inj.). Při parenterálním podání se nejčastěji uplatňovalo dávkovací schéma 3×1,5g/den , podíl pDDD/DDD činil 187,15%. Perorálně při s menšími odchylkami nastaveném podávání 2×0,375g/den, představovala podaná denní dávka 50,52% DDD. Pokud bychom vypočítali celkovou DDD dle poměrného zastoupení parenterální(16 lůžkodnů)a enterální(97 lůžkodnů)formy, došli bychom k číslu 1,57g(16×2+97×1,5 / 113). Následně byla zjištěna z databáze absolutní spotřeba sultamicilinu podaná v inkriminovaných 113 dnech (139,125g) a podíl těchto dvou údajů(139,25/113=1,23g)daný do zlomku s poměrnýmDDD(1,57g) udá celkové pDDD/DDD(78,34%) pro Unasyn[®] v obou aplikačních formách. Sultamicilin zastával poněkud zvláštní úlohu v terapii-spíše sloužil jako přechodový můstek mezi hospitalizačním a ambulantním ošetřováním, pouze 2 krát byl použit v monoterapii ke snížení febrilie, 2 krát nahradil augmentin v páru s GEN a jedinkrát se uplatnil v páru s AMI.

Poslední na oddělení v této době zastoupený potencovaný penicilin Timentin[®](tikarcilin/klavulanát)se vyskytl pouze 1krát a to ve dvojici s GEN. Aplikován byl téměř výlučně 4×3,2g/den, což při DDD=15g odpovídá poměru pDD/DDD 81,07%.

V podstatě jediný cefalosporin aplikovaný na klinice-ceftazidim(Fortum[®], standardně 3×2g/den, při DDD 4g činil poměr s pDDD 121,74%), byl podán 34 pacientům. Pouze 2 krát byl tento cefalosporin III.generace využit k doléčení. Pro pokrytí jeho úzkého spektra, zejména v oblasti G⁺ byl aplikován společně s VAN(18 pacientů, z nichž +1 AMI, +3 MET,

+8 GEN), s TEI(4 případy, ze kterých +2 GEN, +1 AMI), nejčastěji s GEN(19 nemocných, z toho +8 GEN, +5 AUG, +2 TEI, +1 KLI), s AMI ve 3 situacích(+1 TEI,+1 VAN).

Graf 11 kombinace chemoterapeutik a ATB s CTZ(n=49)



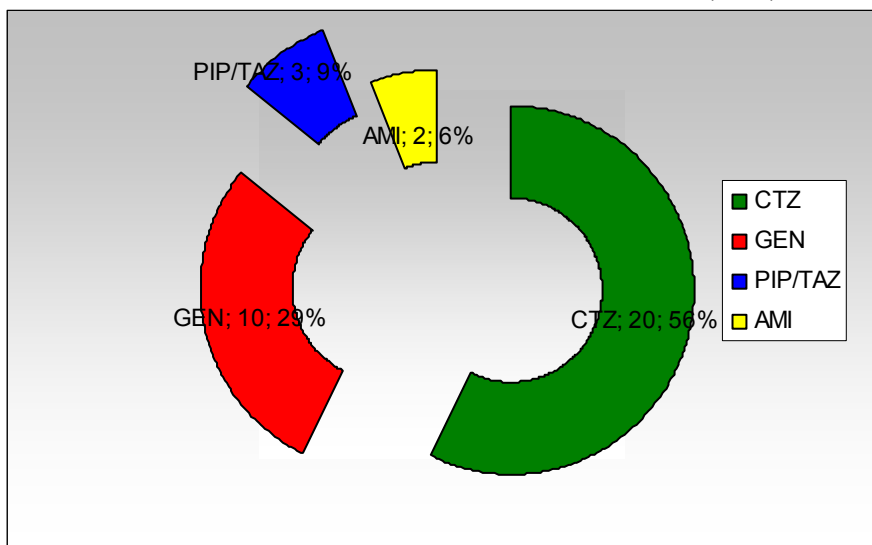
Zkratky: CTZ=ceftazidim, GEN=gentamicin, VAN=vankomycin, AMX/KLAV=amoxicilin/kyselina klavulánová, TEI=teikoplanin, AMI=amikacin

Kromě ceftazidimu se objevil ještě cefotaxim ze stejné generace. Zvykle se podává 3×1g/den(DDD=4g, průměrně podaných denně 73,08%DDD).

3.7.4. Glykopeptidy

Vankomycin jako glykopeptid první linie při nezvladatelných průlomových G⁺ infektech posloužil u 25 nemocných. Velmi se na oddělení osvědčila kombinace s CTZ(20 nemocných, z toho +9 GEN, +2 AMI), 2 krát se glykopeptid uplatnil pouze s krycími chemoterapeutiky(RFX,CTX), s PIP/TAZ ve 3případech(+1 GEN). Samotný GEN asistoval vankomycinu jen v další kooperaci s výše zmíněnými(+9 CTZ, +1 PIP/TAZ), totéž platí ve 2 situacích u AMI(+2 CTZ). S přihlédnutím k nejčastější aplikaci 2×1g/den činila skutečně použitá dávka 90,49%DDD.

Graf 12 kombinace antimikrobiálních farmak VAN(n=35)



Zkratky: VAN=vankomycin, CTZ=ceftazidim, GEN=gentamicin, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, AMI=amikacin

Dražší a novější teikoplanin zaznamenal použití u 8 nemocných. Uplatnění nacházel v těžších případech razantně probíhajících nákaz v kombinacích s meropenemem v polovině(4) případů(+1 AMI, KLA,+1 KLA, CTZ), s GEN 3 krát(+ 2CTZ, +1 AUG), s AMI 2 krát(+1 CTZ, +1 KLA, MER) stejně jako s KLA(+1 MER, AMI,+1 MER, CTZ).TEI jest jedním z mála případů, u něhož se od roku 2006 změnila DDD(0,4g→0,2g). Pro dávkovací schéma 1×400mg/den by poměr pDDD/DDD tehdy činil 107,84%, nyní již dvojnásobek - tedy 215,68%.

3.7.5. Klindamycin

Linkosamid klindamycin užívaný v inj.(DDD1,8g) i tbl.(DDD1,2g) podobě byl podáván 11 nemocným. Pouze jedinkrát v monoterapii v perorální formě jinak vždy v páru s GEN(10 případů, +5 AUG, +1 PIP/TAZ, +1 CTZ). U parenterální formy při podávání obvykle 3×600mg/den, bychom došli k poměru 93,52%(36/45 denních podání), u formy enterální(9/45) při dávkování 3×300mg/den k číslu 75%. Při souhrnném zúčtování(viz výpočet DDD sultamicilinu) a imaginárním DDD=1,68 bychom se dostali k poměru pDD/DDD 90,47%(celková spotřeba/počet dní podávání/DDD).

3.7.6. Klarithromycin

Klaritromycin byl použit pouze 2 krát, je pravdou, že makrolidy nejsou uváděny pro aplikaci u takto specifické skupiny pacientů, což má možná za příčinu nízký nebo žádný počet neutrofilních granulocytů, které se s největší pravděpodobností podílí na přenosu makrolidů do místa zánětu. Oba případy byly specifické těžkými komplikacemi v podobě

bronchopneumonií a septického šoku. Vždy šlo o bloky s MER, TEI a AMI či CTZ. Poměr pDDD/DDD(1) činil při nejčastějším dávkování 2×0,5g/den 81,25%.

3.7.7. Meropenem

K nejkompexnějšímu meropenemu museli zdravotníci sáhnout u 4 nemocných. Rezervní karbapenem našel realizaci při řešení toxického šoku etiologie *S.hominis*, výše zmíněné bronchopneumonie, septického šoku komplikovaného resp.insuficiencí a náročné terapie COVID. Přestože by si měl být schopen tento karbapenem poradit s celým MIO spektrem bez další asistence vždy k němu byl přiřazen TEI a ve 2 případech KLA. Při nejčastějším dávkování 3×1g(občas také 3×2g)/den činil podíl podaných množství a DDD 168,75%. Lze jen poznamenat, že na klinice se již neobjevila aplikace staršího imipenemu s cilastatinem(Tienam[®]), přestože jeho cena zdaleka nedosahuje novější molekuly a spektrum neobnáší významnějších rozdílů.

K profylaxi anaerobních infekcí byl v 10 případech užit metronidazol(MET) při dávkování 3×0,25g/den (DDD 0,75g), poměr dosáhl 91,39%.

3.8. Chronologické spotřeby

Sledovaly se i totální spotřeby jednotlivých ATB a chemoterapeutik v průběhu času(tabulka10).

Tabulka 10 Absolutní spotřeby ATB látek(v gramech) na transplantační jednotce

	1.čtvrť03	2.čtvrť03	3.čtvrť03	4.čtvrť03	1.čtvrť04	2.čtvrť04	3.čtvrť04	4.čtvrť04	průměr	medián	DDD
SMX/TMP	73,92	123,84	115,68	107,52	91,2	144,96	113,28	120,96	111,42	114,5	58,03
CIP	59,5	102,4	154,6	48,5	5	1,2	7,1	0	47,288	27,8	47,29
RFX	0	0	0	14	67,4	76,4	74,8	47,8	35,05	30,9	43,81
GEN	8,88	11,28	5,52	9,36	10,08	8,96	13,12	7,92	9,39	9,36	39,13
AUG	108	129,6	142,575	85,2	69,6	61,95	108,975	164,4	108,79	108,5	36,26
CTZ	76	118	172	104	22	146	78	268	123	111	30,75
VAN	0	39	51	45	5	22	55	76	36,625	42	18,31
TEI	6,8	0	0	2,4	4,8	2	1,6	4,4	2,75	2,2	13,75
MET	3,25	0	60,25	2,25	0	3,75	0	11,5	10,125	2,75	13,53
AMP/SLB	9,75	21,75	3,75	1,125	23,25	21,375	7,125	49,875	17,25	15,56	10,99
PIP/TAZ	0	0	198	81	193,5	148,5	288	315	153	171	10,93
AMI	5,5	0	4	0	7,5	9	7,5	34	8,4375	6,5	8,44
MER	0	0	0	18	55	3	0	32	13,5	1,5	6,75
OFL	0	0,6	2,8	0	1,6	8,2	3,6	0	2,1	1,1	5,25
KLI	0	15,6	7,2	0	20,4	5,4	18,3	0	8,3625	6,3	4,98
CTX	0	0	0	0	0	0	38	0	4,75	0	1,19
KLA	0	0	0	0	5,5	1	0	0	0,8125	0	0,81
TIK/KLAV	60,8	0	0	0	0	0	0	0	7,6	0	0,51

Zkratky : SMX/TMP=sulfamethoxazol/trimetoprim, CIP=ciprofloxacín, RFX=rifaximin, GEN=gentamicin, AUG=amoxicilin/kyselina klavulanová, CTZ=ceftazidim, VAN=vankomycin, TEI=teikoplanin, MET=metronidazol, AMP/SLB=ampicilin/sulbaktam, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, AMI=amikacin, MER=meropenem, OFL=ofloxacin, KLI=klindamycin, CTX=cefotaxim, KLA=klarytromycin, TIK/KLAV=tikarcilin/klavulanát

Z důvodu větší přehlednosti byly totální spotřeby antibakteriálních látek převedeny dle individuálních DDD na celkový počet podaných DDD za oba analyzované roky a ty následně procentuálně rozpočítány do jednotlivých měsíců (tabulka 10, 11).

Tabulka 11 celkové podané DDD za roky 2003, 2004 u jednotlivých ATB

	podané DDD/2 roky
SMX/TMP	464,25
CIP	378,3
RFX	350,48
GEN	313
AUG	290,08
CTZ	246
VAN	146,48
TEI	110
MET	108,24
AMP/SLB	87,92
PIP/TAZ	87,44
AMI	67,52
MER	54
OFL	42
KLI	39,84
CTX	9,52
KLA	6,48
TIK/KLAV	4,08

Zkratky: viz Tabulka 12

Tabulka 12 Procentuální rozdělení celkových podaných DDD(2003,04) léčiv v roce 2003

měsíc→	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
SMX/TMP	3,02%	3,45%	4,20%	2,37%	6,35%	6,35%	2,91%	4,31%	5,88%	5,60%	6,46%	
CIP	5,55%	4,63%	6,34%	4,23%	16,92%	7,64%	8,59%	12,69%	19,98%	10,18%	2,64%	
RFX											3,42%	1,57%
GEN	2,24%	4,79%	11,18%	4,79%	5,43%	5,11%	0,32%	0,63%	6,17%	3,50%	6,39%	3,19%
AUG	2,07%	6,62%	3,72%	2,62%	6,48%	5,79%	0,30%	0,55%	15,55%	2,07%	4,96%	3,59%
CTZ			8,33%	6,30%	1,63%	4,67%	4,47%	3,25%	10,37%	2,85%	4,67%	3,66%
VAN				3,75%	1,37%	8,19%	4,44%	3,75%	9,22%	6,49%	5,46%	4,10%
TEI			15,45%							5,45%		
MET	4,00%						33,81%	30,49%	10,35%	0,92%	2,77%	
AMP/SLB	0,82%	1,63%	4,62%	2,72%	11,40%	1,63%	1,91%	0,00%	1,09%		0,00%	0,82%
PIP/TAZ							5,88%	10,29%			6,59%	
AMI			8,15%						5,92%			
MER										16,67%		
OFL				3,57%					14,29%			
KLI				19,25%		5,02%			10,04%			
CTX												
KLA												
TIK/KLAV	36,87%	63,13%										

Zkratky : SMX/TMP=sulfamethoxazol/trimetoprim, CIP=ciprofloxacin, RFX=rifaximin, GEN=gentamicin, AUG=amoxicilin/kyselina klavulanová, CTZ=ceftazidim, VAN=vankomycin, TEI=teikoplanin, MET=metronidazol, AMP/SLB=ampicilin/sulbaktam, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, AMI=amikacin, MER=meropenem, OFL=ofloxacin, KLI=klindamycin, CTX=cefotaxim, KLA=klarytromycin, TIK/KLAV=tikarcilin/klavulanát

Tabulka 13 Procentuální rozdělení celkových podaných DDD(2003,04) v roce 2004

měsíc→	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
SMX/TMP	2,80%	2,69%	4,74%	4,63%	6,14%	5,92%	5,49%	1,30%	6,14%	5,28%	8,29%	0,22%
CIP		1,06%	0,26%			0,32%			1,88%			
RFX	8,85%	5,65%	9,56%	7,06%	11,91%	8,70%	8,85%	4,28%	13,70%	5,99%	10,06%	1,21%
GEN	4,15%	4,79%	4,47%	4,58%	3,83%	3,51%	5,11%	5,11%	7,25%	4,47%	6,07%	
AUG	1,65%	0,83%	5,52%	3,86%	0,97%	2,43%	7,86%	2,90%	1,77%	4,96%	8,96%	4,96%
CTZ	1,42%		0,81%	2,85%	3,86%	8,13%	3,86%	1,63%	2,44%	7,32%	14,63%	5,28%
VAN		1,71%		1,02%	2,39%	4,10%	4,79%	8,19%	5,80%	9,56%	12,29%	4,10%
TEI		10,91%				4,55%			3,64%	10,00%		
MET				2,77%	1,85%					9,89%	3,39%	0,92%
AMP/SLB	16,61%		0,27%	1,36%	14,10%		3,80%	0,82%	0,55%	1,36%	31,79%	3,54%
PIP/TAZ	3,67%	12,12%		1,84%	7,35%	2,94%	0,37%	9,19%	13,95%	4,78%	10,29%	10,66%
AMI		11,11%		6,66%		8,89%	11,11%				32,58%	17,77%
MER		50,93%				2,78%	0,00%			29,63%		
OFL			9,52%		2,38%	46,43%	22,62%		1,19%			
KLI	28,36%			7,53%			23,02%	2,51%				
CTX									100,00%			
KLA		84,87%				15,43%						
TIK/KLAV												

Zkratky:SMX/TMP=sulfamethoxazol/trimetoprim, CIP=ciprofloxacin, RFX=rifaximin, GEN=gentamicin, AUG=amoxicilin/kyselina klavulanová, CTZ=ceftazidim, VAN=vankomycin, TEI=teikoplanin, MET=metronidazol, AMP/SLB=ampicilin/sulbaktam, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, AMI=amikacin, MER=meropenem, OFL=ofloxacin, KLI=klindamycin, CTX=cefotaxim, KLA=klarytromycin, TIK/KLAV=tikarcilin/klavulanát

Počty lůžkodnů v jednotlivých čtvrtletních intervalech nenabývaly markantnějších rozdílů(tabulka 14), posloužily však k přesnější analýze rozvržení spotřeby mezi tříměsíčními periodami z hlediska obsazenosti lůžek na oddělení(tabulka 15).

Tabulka 14 Počty lůžkodnů v jednotlivých obdobích

1.čtvrť03	2.čtvrť03	3.čtvrť03	4.čtvrť03	1.čtvrť04	2.čtvrť04	3.čtvrť04	4.čtvrť04	median	total
243	288	267	199	237	269	256	276	261,5	2035

Tabulka 15 Přepočet jednotlivých čtvrtletních podaných DDD/lůžkodny v jednotlivých čtvrtletích × 100

	1.čtvrť03	2.čtvrť03	3.čtvrť03	4.čtvrť03	1.čtvrť04	2.čtvrť04	3.čtvrť04	4.čtvrť04
SMX/TMP	15,84	22,39	22,57	28,14	20,04	28,07	23,05	22,83
CIP	24,49	35,56	57,9	24,37	02,11	00,45	2,77	0
RFX	0	0	0	8,79	35,55	35,5	36,52	21,65
GEN	15,23	16,32	08,61	19,6	17,72	13,88	21,35	11,96
AUG	14,81	15	17,8	14,27	09,79	7,67	14,19	19,86
CTZ	7,82	10,24	16,1	13,07	02,32	13,57	07,62	24,28
VAN	0	8,02	9,55	11,31	1,05	4,09	10,74	13,77
TEI	7	0	0	3,02	5,06	1,86	1,56	3,99
MET	1,78	0	30,09	1,51	0	1,86	0	5,56
AMP/SLB	2,56	4,81	0,89	0,36	6,25	5,06	1,77	11,51
PIP/TAZ	0	0	5,3	2,91	5,83	3,94	8,04	8,15
AMI	2,26	0	1,49	0	3,16	3,35	2,93	12,32
MER	0	0	0	3,02	7,74	0,37	0	3,86
OFL	0	0,52	2,62	0	1,69	7,62	3,52	0
KLI	0	3,22	1,61	0	5,12	1,19	4,23	0
CTX	0	0	0	0	0	0	3,71	0
KLA	0	0	0	0	2,32	0,37	0	0
TIK/KLAV	1,67	0	0	0	0	0	0	0

V případě β -laktamů (graf 13) byl nejstabilněji používaným amoksiklav. Uplatnil se ve všech čtvrtletích obou pozorovaných let s maximem (54,8 DDD) na podzim 2004 a minimem (23,2 DDD) v zimě 2004 s průměrným obratem 108,79g (36,26 DDD) na 3 měsíce. TIK/KLAV byl aplikován pouze v samém úvodu 2letého cyklu - v první čtvrtině roku 2003, kdy ho bylo spotřebováno (4,05 DDD), což v přepočtu na ostatní 3měsíční období činilo průměrně 7,6g (0,81 DDD).

Stejně jako amoksiklav našel použití ve všech obdobích AMP/SLB s minimem na podzim '03 (0,72 DDD) a maximem přesně o rok později (32,26 DDD). Statistický průměr používání Unasynu[®] na oddělení hemato-onkologie na čtvrt roku činil 17,25g (10,99 DDD).

PIP/TAZ byl v permanenci až od 3. čtvrtroku '03 s maximem (22,5g) a minimem (5,76 DDD) stejně jako AMP/SLB v podzimech příslušných let. Celkový průměr v průběhu obou roků čítal 153g (10,93 DDD) / čtvrtletí.

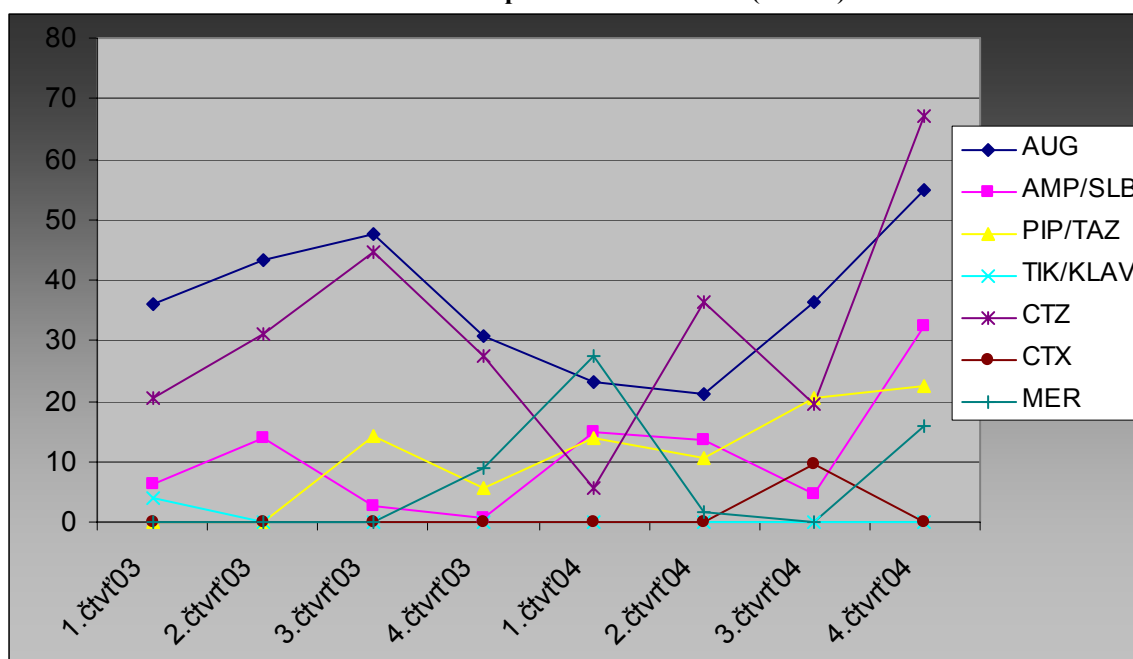
Spotřeba CTZ vystoupala rapidně v samém závěru '04 (67 DDD). Naopak téměř na nulové hodnotě se objevila na počátku téhož roku (5,5 DDD). Tento antipseudomonadový cefalosporin byl aplikován ve všech 3 měsíčních periodách a průměrně v množství 123g (30,75 DDD) na čtvrtroku.

Použití CTX mělo jednorázový charakter v létě '04 při jediné aplikaci v 9,5 DDD, což při propočítání na jednotlivé čtvrtroky vytvořilo nízký průměr 4,75g (1,19 DDD).

MER bylo nutné použít ve 4 čtvrtletích při minimu 1,5 DDD na jaře '04 a maximu (27,5 DDD) o 3 měsíce dříve.

Průměrně na čtvrt roku byl tento karbapenem dávkován v množství 13,5g (6,75 DDD).

Graf 13 Časová spotřeba beta laktamů(vDDD)



Zkratky: AUG=amoxicilin/kyselina klavulanová, CTZ=ceftazidim, AMP/SLB=ampicilin/sulbaktam
MER=meropenem, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, CTX=cefotaxim, TIK/KLAV=tikarcilin/klavulanát

Na poli aminoglykosidů(graf 14) se stabilně uplatňoval GEN s minimálním použitím v létě '03(22,33 DDD) a maximem o rok později(54,67 DDD). Průměrně bylo na klinice spotřebováno ve 3měsíčním intervalu 9,39g(39,125 DDD) této substance.

AMI měl v prvním roku sledování 2 hluché periody, mezi něž se vměstnalo absolutní minimum 4 DDD. Maxima naopak dosáhl v samotném závěru průzkumu(34 DDD). 8,44g=DDD činil průměrný objem spotřebovaného AMI na 3měsíce.

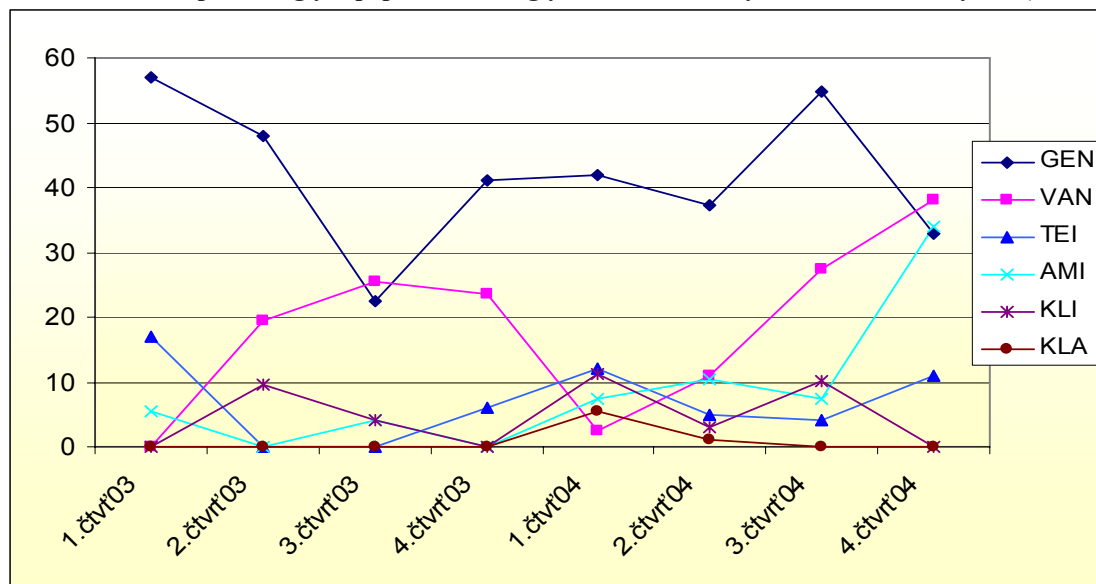
VAN patřil na klinice k poměrně frekventovaným prostředkům k eliminaci patologického agens. Výpadek zaznamenal pouze v samotném úvodu pozorování. Na začátku '04 jeho spotřeba klesla na nejnižší mez(2,5 DDD), přičemž v závěru téhož roku dosáhlo jeho využití maxima(38 DDD). Průměrně bylo použito 36,63g(18,31 DDD) VAN na čtvrtletí. Mnohem nižší oblibě se těšil TEI při uplatnění v 6ti čtvrtletích. Ihned v prvním období se aplikoval v nejvyšší míře(17 DDD), minim(nepočítán hluchý půlrok)

dosáhl v letních měsících '04(4 DDD). Každý čtvrtrok se tedy spotřebovalo v přepočtu 2,75g(13,5 DDD) TEI.

KLI se uplatňoval velmi nepravidelně se třemi přestávkami a maximem(3 DDD), minimem(11,33 DDD) v těsném závěsu na začátku roku '04. 8,36g(4,98 DDD) činil zprůměrnovaný čtvrtroční objem linkosamidu. V případě KLA lze mluvit skutečně o

sporadickém použití jen v podobě doprovodu účinnějších ATB farmak, čímž tříměsíční množství podaného KLA dosáhlo irrelevantních 0,81g=DDD.

Graf 14 Časová spotřeba glykopeptidů, aminoglykosidů, klindamycinu a klarithromycinu(v DDD)



Zkratky: VAN=vankomycin, GEN=gentamicin, TEI=teikoplanin, AMI=amikacin, KLI=klindamycin
KLA=klarytromycin

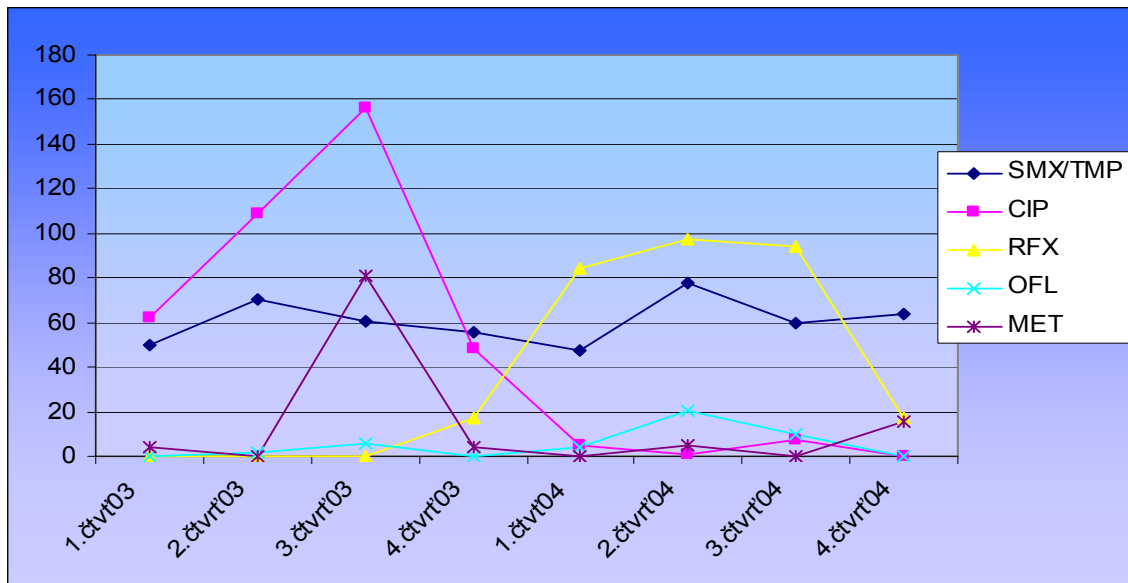
Pokud se jedná o zastoupení krycích chemoterapeutik(graf 15), pravidelně se uplatňovala sice nejstarší nicméně očividně úspěšná substance - STX v kombinaci s TMP. Naprostého stropu dosáhl na jaře'04(77,5 DDD), naopak nejmenší uplatnění našel na počátku sledování(49,5 DDD). Průměr se ustálil na vysoké hodnotě 111,42g(58,03 DDD)/3měsíce.

CIP je příkladem farmaka, jež zažilo v průběhu sledování prudký ústup z podávání. Z maxima(156,1 DDD) v létě prvního roku se jeho spotřeba za 9měsíců propadla na statistické minimum(1,2 DDD)a za půl roku již nebyl na oddělení používán vůbec. Čtvrtroční spotřeba byla určena na 47,29g=DDD.

Důvodem úpadku chinolonu se stal ansamycin rifaximin(RFX) s nástupem v terapii na klinice od 1.11.03. Na jaře'04 se jeho spotřeba dostala na maximum 97 DDD, přičemž na konci tohoto roku opět začla degredovat(17,5 DDD). Bylo by zajímavé pozorovat jeho další uplatnění na klinice. V exponovaných periodách se jeho objem průměrně zastavil na 35,05g(43,81 DDD).

Nitroimidazol MET zaznamenával nepravidelné podávání s výjimečným peakem v létě'03(80,82 DDD) a jinak zanedbatelnými čtvrtročními expozicemi s dosaženým průměrem 10,13g(13,53 DDD)/čtvrtletí.

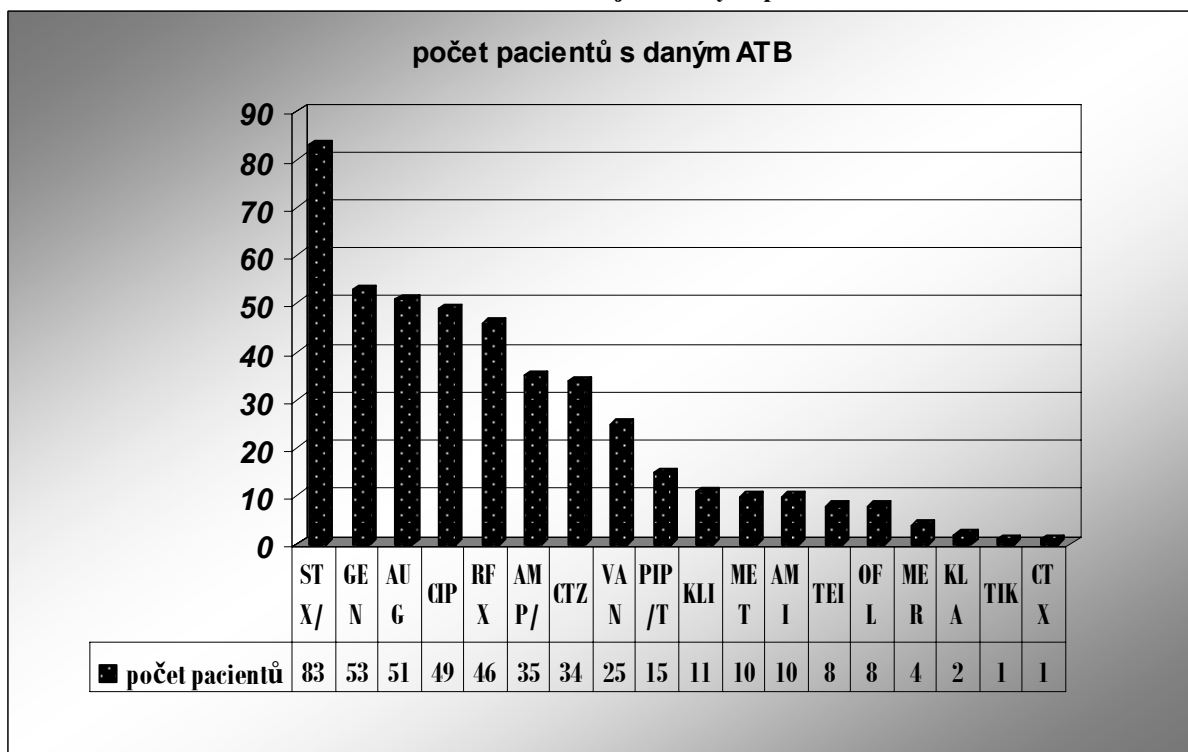
Graf 15 Časová spotřeba chemoterapeutik



Zkratky: SMX/TMP=sulfamethoxazol/trimetoprim, CIP=ciprofloxacín, RFX=rifaximin, MET=metronidazol, OFL=ofloxacín

Pozorována byla i statistika nejpoužívanější ATB molekuly, co se týká počtu exponovaných nemocných(graf 19).

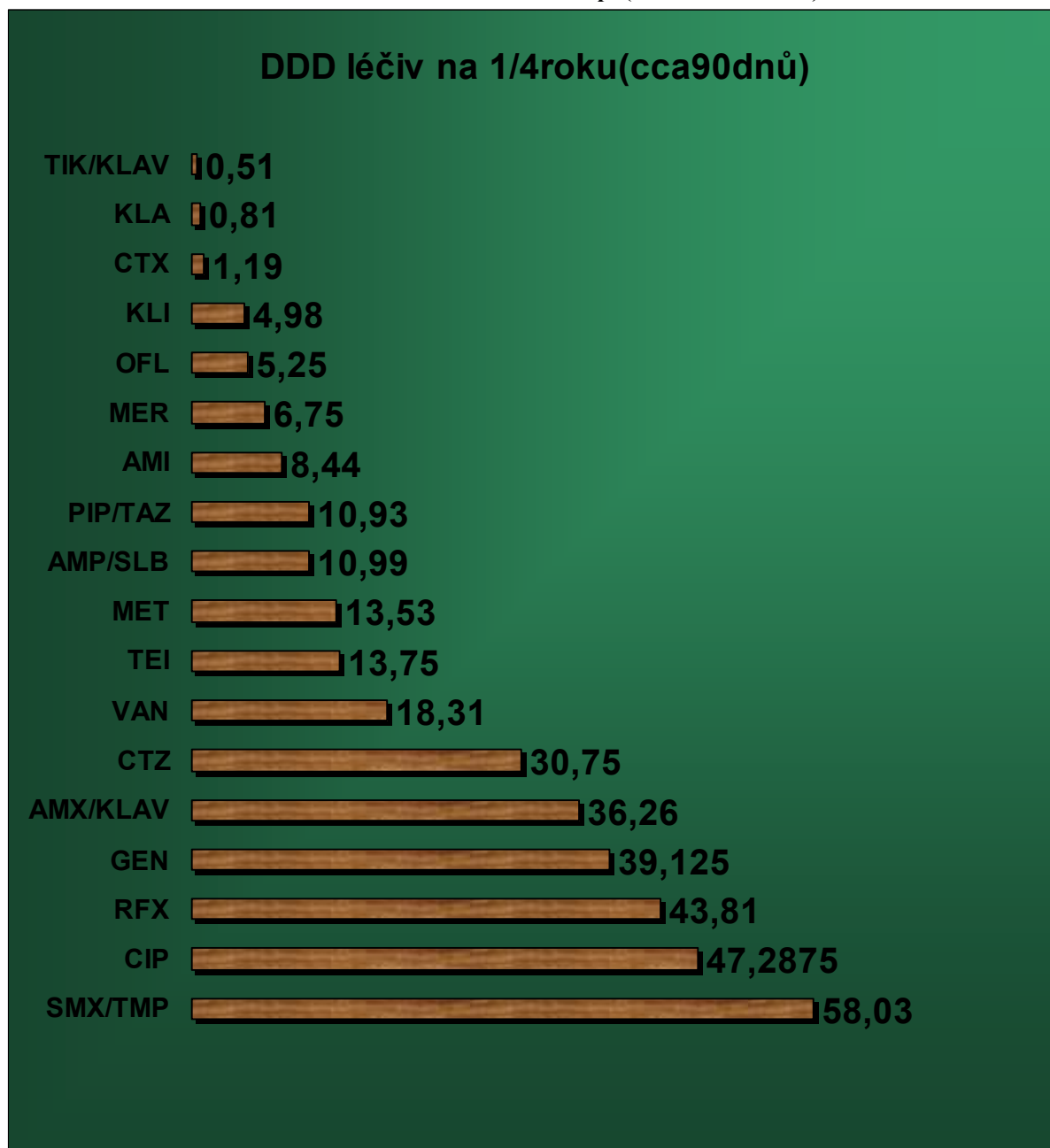
Graf 16 Použití ATB u jednotlivých pacientů



Zkratky: STX/=sulfamethoxazol/trimetoprim, CIP=ciprofloxacín, RFX=rifaximin, GEN=gentamicin, AUG=amoxicilin/kyselina klavulanová, CTZ=ceftazidim, VAN=vankomycin, TEI=teikoplanin, MET=metronidazol, AMP/=ampicilin/sulbaktam, PIP/T=piperacilin/tazobaktam, AMI=amikacin, MER=meropenem, OFL=ofloxacín, KLI=klindamycin, CTX=cefotaxim, KLA=klarytromycin, TIK=tikarcilin/klavulanát

Nejčastěji se podle předpokladů na klinice zacházelo s krycími substancemi (graf 17). SMX/TMP (58,03 DDD na ¼ roku → cca každé 2 dny ze 3 byl podán jednomu pacientovi), CIP (47,29 DDD) obsadil 2. pozici a to přesto, že v 2. polovině sledování zůstal prakticky bez využití, RFX (43,81 DDD) jako nástupce CIP nasadil k rychlému tempu. Při řešení febrilií byla tradičně i dle výše podložených hypotéz užívána dvojice GEN (39,125 DDD/čtvrtletí), AUG (36,26 DDD) v závěsu s CTZ (30,75 DDD). Pak již následují glykopeptidy s poměrně značným odstupem → VAN (18,31 DDD) a TEI (13,75 DDD).

Graf 17 Frekvence molekul v terapii(dle 3měsíční DDD)



Zkratky:SMX/TMP=sulfamethoxazol/trimetoprim, CIP=ciprofloxacin, RFX=rifaximin, GEN=gentamicin, AMX/KLAV=amoxicilin/kyselina klavulanová, CTZ=ceftazidim, VAN=vankomycin, TEI=teikoplanin, MET=metronidazol, AMP/=ampicilin/sulbaktam, PIP/T=piperacilin/tazobaktam, AMI=amikacin, MER=meropenem, OFL=ofloxacin, KLI=klindamycin, CTX=cefotaxim, KLA=klarytromycin, TIK=tikarcilin/klavulanát

3.9. Analýza bakteriálních výskytů

Podrobnějším pohled na mikrobiologické odběry, ze kterých bylo v mém souboru zjištěno 876 agens izolovaných z nejrůznějších lokací lidského organismu, nejčastěji stolice(352), nasofaryngeálního sekretu(190), perianálně(134), moči(108), sputa(34), krve(32), poukazuje

na poměrně překvapující fakt o neuskutečnění testů na citlivost u 622 z nich, přestože se u 161 objevil nejvyšší možný stupeň záchytu. Minoritně se objevovaly i speciální pozice stěrů(vaginální, centrální žilní katetr, broncho alveolární laváž , z rány) či materiál(exsudát, hnis). Celkový počet izolovaných rodů MIO dosáhl čísla 20(tabulka 16), z nichž absolutního počtu (264 kultivací z 876) zaznamenal *Staphylococcus spp.*, následovaný streptokokovými izoláty(129). Dále se frekvenčně vyskytovali *Escherichia coli* (125), *Corynebacterium spp.*(60), klebsielly(39) a z těch relativně čtenějších ještě kandidy(36).

Tabulka 16 Podíl(v %) MIO izolátů na oddělení

MIO	počty kultivací	%
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	0,11%
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriae</i>	60	6,85%
<i>Candida albicans</i>	36	4,11%
<i>Citrobacter freundii</i>	7	0,80%
<i>Enterobacter aerogenes, cloacae</i>	7	0,80%
<i>Enterococcus faecalis</i>	145	16,55%
<i>Escherichia coli</i>	125	14,28%
<i>Flavobacter spp.</i>	1	0,11%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	18	2,06%
<i>Klebsiella oxytoca,pneumoniae</i>	39	4,45%
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	5	0,57%
<i>Micrococcus luteus</i>	1	0,11%
<i>Morganella morganii</i>	2	0,23%
<i>Neisseria meningitidis</i>	12	1,37%
<i>Pseudomas aeruginosa</i>	5	0,57%
<i>Providentia alcalifaciens</i>	1	0,11%
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	0,11%
<i>Proteus mirabilis</i>	17	1,94%
<i>Staphylococcus spp.</i>	264	30,14%
<i>Streptococcus spp.</i>	129	14,73%
<i>total</i>	876	100%

3.9.1. Staphylococcus spp.

Naprostoj nejrelevantnější data, co se rezistencí týká, byla získána právě od zástupců G⁺ koků z důvodu nejobsáhlejšího počtu kultivací.Ukázalo se, že stafylokokové izolování na oddělení(tabulka 17, 18) vykazují značnou(téměř stoprocentní) necitlivostí k samotným penicilinům(amino i karboxy), pokud nejsou kombinovány s inh.β-laktamáz. V otázce fluorovaných chinolonů se rovněž projevila jejich nevhodnost při eradikaci zmíněných fakultativně anaerobních agens stejně jako u linkosamidů. Chloramfenikol by byl potenciálně vhodný při likvidaci těchto nepohyblivých, nesporulujících koků, ovšem jeho použití brání pozapomenutí ve škále ostatních léčiv a nepochybně rovněž obava z možného vzniku akutní

či opožděné agranulocytózy(26). Cotrimoxazol, přestože se na antibakteriálním poli pohybuje jednoznačně nejdéle ze všech substancí, vykazuje zhruba 50%ní účinnost, což vysvětluje i jeho časté předepisování v ambulantní praxi při počínajících faryngitidách, tonsilitidách a bronchitidách zřejmě G⁺ etiologie. Nepříjemnost v jeho podání představuje senzibilizace nemocných častou svědivou dermatozou až urtikarií, vinou níž musí být mnohdy vysazován(26). Na prvotního zástupce makrolidů(ERY) si kultivačně poměrně nenároční stafylokokové vypěstovali značnou odolnost. Místní mikrobiologická laboratoř neprověřovala citlivosti k novějším zástupcům těchto makrocyclických laktonů. Ani GEN se plně neosvědčil při intervenci proti danému *spp.*, což odpovídá indikačnímu zaměření aminoglykosidů, kdy grampozitivové nepatří do jejich primárního spektra. Slušnou účinnost vykazovaly proti koaguláza pozitivním i negativním stafylokokům dle kultivačních výsledků oktahydrotetracycliny - tetracykliny, na oddělení ovšem nebyl alespoň z dat v chorobopisech nikdy žádný použit. Naprosto jednoznačně se lékem volby ukázaly glykopeptidy(VAN,TEI), jejichž minimální inhibiční koncentraci se nedokázal ubránit ani jediný kultivar.

Tabulka 17 Podíl rezistentních stafylokokových izolátů k jednotlivým ATB

	AMS	CIP	CLI	CMP	COT	ERY	GEN
<i>aureus</i>	2/19	10/17	9/17	0/17	2/17	10/17	3/17
<i>epidermidis</i>	0/18	13/18	12/18	1/18	9/18	12/17	12/18
<i>haemolyticus</i>	2/2	2/2	2/2	1/2	2/2	2/2	1/2
<i>hominis</i>	1/3	3/3	3/4	1/4	2/4	4/4	3/4
<i>species</i>	9/16	14/16	12/17	6/17	16/17	15/17	13/17
<i>warneri</i>	0/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1
<i>total</i>	14/59	43/57	39/59	9/59	32/59	44/58	33/59
	OFL	OXA	PEN	TEI	TET	VAN	
<i>aureus</i>		0/17	16/17	0/17	0/17	0/17	
<i>epidermidis</i>	9/13	4/17	15/18	0/18	2/18	0/18	
<i>haemolyticus</i>	2/2	2/2	2/2	0/2	0/2	0/2	
<i>hominis</i>	3/4	2/4	3/3	0/3	1/4	0/3	
<i>species</i>	2/2	10/17	15/16	0/16	11/17	0/5	
<i>warneri</i>		1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	
<i>total</i>	16/21	19/58	52/57	0/57	14/59	0/46	

Zkratky : AMS=ampicilin/sulbaktam, CIP=ciprofloxacín, CII=klindamycin, CMP=chloramphenikol, COT=cotrimoxazol, ERY=erythromycin, GEN=gentamicin, OFL=ofloxacin, OXA=oxacilin, PEN=amoxicilin, ampicilin, piperacilin TEI=teikoplanin, TET=tetracyklin, VAN=vankomycin

Tabulka 18 Množství rezistentních stafylokokových izolátů k jednotlivým ATB v procentech

	AMS	CIP	CLI	CMP	COT	ERY	GEN
<i>aureus</i>	10,53%	58,82%	52,94%	0,00%	11,76%	58,82%	17,65%
<i>epidermidis</i>	0,00%	72,22%	66,67%	5,56%	50,00%	70,59%	66,67%
<i>haemolyticus</i>	100,00%	100,00%	100,00%	50,00%	100,00%	100,00%	50,00%
<i>hominis</i>	33,33%	100,00%	75,00%	25,00%	50,00%	100,00%	75,00%
<i>species</i>	56,25%	87,50%	70,59%	35,29%	94,12%	88,24%	76,47%
<i>warneri</i>	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%
<i>total</i>	23,73%	75,44%	66,10%	15,25%	54,24%	75,86%	55,93%
	OFL	OXA	PEN	TEI	TET	VAN	
<i>aureus</i>		0,00%	94,12%	0,0%	0,00%	0,0%	
<i>epidermidis</i>	69,23%	23,53%	83,33%	0,0%	11,11%	0,0%	
<i>haemolyticus</i>	100,00%	100,00%	100,00%	0,0%	0,00%	0,0%	
<i>hominis</i>	75,00%	50,00%	100,00%	0,0%	25,00%	0,0%	
<i>species</i>	100,00%	58,82%	93,75%	0,0%	64,71%	0,0%	
<i>warneri</i>		100,00%	100,00%	0,0%	0,00%	0,0%	
<i>total</i>	76,19%	32,76%	91,23%	0,0%	23,73%	0,0%	

Zkratky :AMS=ampicilin/sulbaktam, CIP=ciprofloxacín, CLI=klindamycin, CMP=chloramphenikol, COT=cotrimoxazol, ERY=erythromycin, GEN=gentamicin, OFL=ofloxacin, OXA=oxacilin, PEN=amoxicilin, ampicilin, piperacilin, TEI=teikoplanin, TET=tetracyklin, VAN=vankomycin

3.9.2. Streptococcus spp.

Poměrně frekventně se vyskytoval i jiný rod G^+ koků - streptokokové. Alespoň na hemato-onkologické klinice nevykázal žádný z kultivovaných druhů vzniklou odolnost vůči penicilinům kterékoliv generace (tabulka 19, 20), dokonce bez potenciace inhibitory β -laktamáz. Z čehož vycházejí deriváty kys. 6-aminopenicilánové jednoznačně jako léčiva první volby při prokázané nákaze těmito koky. Bezchybnou eradikaci lze očekávat rovněž od příbuzných cefalosporinů reprezentovaných širokospektrým cefalotinem (I. generace). O univerzálně účinném ovšem nepoužívaném chloramfenikolu byla již řeč v souvislosti se stafylokoky. Naopak sulfametoxazol s podporou trimetoprimu neznámá příliš vhodnou eventualitou, stejně jako nejstarší makrolid ERY. Opět laboratoř neprováděla testování s novějšími deriváty - azalidy (azitromycin) či metoxylovaným laktone (klaritromycin). Toto nepovažovala za důležité, neboť makrolidy spíše tvoří druhou linii (nikoliv u intracelulárů a anaerobů) při přecitlivělosti na β -laktamy, nepředstavují tedy ATB první volby (26). Obdobně hodnoty tetracyklinů v celkovém souhrnu zkoušených léčiv byly zahrnuty pouze z informativního charakteru, poněvadž v reálu k jejich použití ve zmíněné indikaci nedochází. Naprosto shodně se stafylokoky i tento mikrobiální rod dělený klasicky do abecedních skupin

dle Lancefieldové, k jehož virulenci významně přispívají mnohé pyrogenní toxiny, enzymy (streptokináza, hyaluronidáza, streptolysiny) některé z nich patří mezi *superantigeny*(2), nevykazoval jakoukoliv schopnost odolávat glykopeptidům (přestože byl zkouškám na rezistenci podroben jen *Str. agalactiae*). Čemuž odpovídá i jejich terapeutické předurčení v podobě akutně vzniklých gram pozitivních sepsí či k penicilinům rezistentních G⁺ nákaz.

Tabulka 19 Podíly rezistentních streptokokových izolátů k jednotlivým ATB

	AMP	AMS	AUG	CLT	CLI	CMP	COT
<i>agalactiae</i>	0/11	0/11		0/11	4/11	0/11	
<i>anhemolyticus</i>	0/8		0/5		3/8	0/8	4/8
<i>viridens</i>	0/28				5/29	0/29	25/29
<i>total</i>	0/47	0/11	0/5	0/11	12/48	0/48	29/37
	ERY	OFL	PEN	PIP	TEI	TET	VAN
<i>agalactiae</i>	4/11	0/11	0/11		0/11	9/11	0/11
<i>anhemolyticus</i>	3/8		0/8	0/8		2/8	
<i>viridens</i>	9/29		0/28	0/28		6/29	
<i>total</i>	16/48	0/11	0/47	0/36	0/11	17/48	0/11

Zkratky :AMP=ampicilin, AMS=ampicilin/sulbaktam, AUG=amoxicilin/kyselina klavulánová, , CLI=klindamycin, CMP=chloramphenikol, COT=cotrimoxazol, ERY=erythromycin, OFL=ofloxacin, PEN=ampicilin, amoxicilin, piperacilin, PIP=piperacilin, TEI=teikoplanin, TET=tetracyklin, VAN=vankomycin

Tabulka 20 Množství rezistentních streptokokových izolátů k jednotlivým ATB v procentech

	AMP	AMS	AUG	CLT	CLI	CMP	COT
<i>agalactiae</i>	0,0%	0,0%		0,0%	36,36%	0,0%	
<i>anhemolyticus</i>	0,0%		0,0%		37,50%	0,0%	50,00%
<i>viridens</i>	0,0%				17,24%	0,0%	86,21%
<i>total</i>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	25,00%	0,0%	78,38%
	ERY	OFL	PEN	PIP	TEI	TET	VAN
<i>agalactiae</i>	36,36%	0,0%	0,0%		0,0%	81,82%	0,0%
<i>anhemolyticus</i>	37,50%		0,0%	0,0%		25,00%	
<i>viridens</i>	31,03%		0,0%	0,0%		20,69%	
<i>total</i>	33,33%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	35,42%	0,0%

Zkratky :AMP=ampicilin, AMS=ampicilin/sulbaktam, AUG=amoxicilin/kyselina klavulánová, , CLI=klindamycin, CMP=chloramphenikol, COT=cotrimoxazol, ERY=erythromycin, OFL=ofloxacin, PEN=ampicilin, amoxicilin, piperacilin, PIP=piperacilin, TEI=teikoplanin, TET=tetracyklin, VAN=vankomycin

3.9.3. Escherichia coli

Kultivačně nenáročná G⁻ *E. coli* z čeledi *enterobacteriaceae* projevovala výraznou stabilitu při vystavení penicilinům (tabulka 21, 22), přestože tyto byly dokonce potencovány inh.β-laktamáz. Na případu cefalosporinů je možné názorně zdokumentovat jejich hierarchicky

stoupající účinnost versus gramnegativní floře, kdy nejstarší preparáty cefazolin a cefoxitin vykazují efekt proti inkriminovanému oportunnímu patogenu pouze částečně, zatímco III.(cefotaxim, ceftazidim, cefoperazon) a samozřejmě i IV. generace (cefpirom) nenachází při likvidaci za běžných okolností saprofytického organismu konkurenci. Tento nesporeující fakultativně anaerobní patogen si na místní klinice vypěstoval schopnost vzdorovat chinolonům a cotrimoxazolu. Jednoznačně však podléhá aztreonamu s dlouhým biologickým poločasem a zejména aminoglykosidům, které právě společně s novějšími výše citovanými cefalosporiny vévodí při eradikaci onoho agens. Pouze v jediném případě z 26 se vyselekoval vzorek rezistentní ke gentamicinu. U ostatních zástupců (AMI, NET, TOB) se nevyskytl žádný inertní poddruh. Za zajímavost stojí přítomnost polypeptidu kolistinu v referenční tabulce, jež však v tuzemsku ve formě parenterálního sulfátu není registrován pro humánní podání a slouží jen *ad usum veterinarium*(28).

Tabulka 21 Podíly rezistentních izolátů E.coli k jednotlivým ATB

AMI	AMP	AMS	AMX	AZT	CFP	CFX	CPR/SLB	CIP	CMP
0/24	23/26	11/24	2/4	0/14	0/24	3/14	1/24	10/26	4/24
COL	COT	CPR	CRX	CTX	CTZ	CZL	FUR		
0/24	19/26	3/26	6/26	0/26	0/24	12/26	10/12(ne v moči)		
GEN	MER	NET	OFL	OXA	PIP	PIP/TAZ	TET	TOB	TMP
1/26	0/26	0/19	10/25	10/10(8 ne v moči)	10/22	0/22	10/12	0/22	6/10

Zkratky: AMI=amikacin, AMP=ampicilin, AMS=ampicilin/sulbaktam, AMX=amoxicilin, AZT=aztreonam, CFP=cefpirom(IV.gen.), CFX=cefoxitin(II.gen.,cefamycin), CPR/SLB=cefoperazon(III.gen.)/sulbaktam, CIP=ciprofloxacin, CMP=chloramphenikol, COL=kolistin, COT=cotrimoxazol, CRX=cefuroxim(II.gen.), CTX=cefotaxim(III.gen.), CTZ=ceftazidim(III.gen.), CZL=cefazolin(I.gen.), FUR=nitrofurantoin, GEN=gentamicin, MER=meropenem, NET=netilmicin, OFL=ofloxacin, OXA=oxacilin, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, TET=tetracyklin, TOB=tobramycin, TMP=trimetoprim

Tabulka 22 Množství rezistentních izolátů E.coli k jednotlivým ATB v procentech

AMI	AMP	AMS	AMX	AZT	CFP	CFX	CPR/SLB	CIP	CMP
0,0%	88,46%	45,83%	50,00%	0,0%	0,0%	21,43%	4,17%	38,46%	16,67%
COL	COT	CPR	CRX	CTX	CTZ	CZL	FUR		
0,0%	73,08%	11,54%	23,08%	0,0%	0,0%	46,15%	83,33%(ne v moči)		
GEN	MER	NET	OFL	OXO	PIP	PIP/TAZ	TET	TOB	TMP
3,85%	0,0%	0,0%	40,00%	100%(80%ne v moči)	45,45%	0,0%	83,33%	0,0%	60,00%

Zkratky: AMI=amikacin, AMP=ampicilin, AMS=ampicilin/sulbaktam, AMX=amoxicilin, AZT=aztreonam, CFP=cefpirom(IV.gen.), CFX=cefoxitin(II.gen.,cefamycin), CPR/SLB=cefoperazon(III.gen.)/sulbaktam, CIP=ciprofloxacin, CMP=chloramphenikol, COL=kolistin, COT=cotrimoxazol, CRX=cefuroxim(II.gen.), CTX=cefotaxim(III.gen.), CTZ=ceftazidim(III.gen.), CZL=cefazolin(I.gen.), FUR=nitrofurantoin, GEN=gentamicin, MER=meropenem, NET=netilmicin, OFL=ofloxacin, OXA=oxacilin, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, TET=tetracyklin, TOB=tobramycin, TMP=trimetoprim

3.9.4. Enterococcus spp.

Rod enterokokus původně řazený jako skupina D streptokoků(2) jako nozokomiální původce nálezů na oddělení nevyvíjí rezistenci proti aminopenicilinům(tabulka 23, 24), naopak překvapivě nebyl citlivý k cefalotinu(I.gen.) a klindamycinu. Ze sesbíraných záznamů vyplývá jednoznačný postup při vymizení těchto ve dvojicích nebo krátkých řetězcích působících, na agaru nehemolyzujících kolonií spočívající v dvojbloku výše zmíněných β - laktamů s aminoglykosidy či případném přidání glykopeptidu. V dostatečném množství nebyly provedeny testy nebo následné záznamy ve skupině gentamicinu.

Tabulka 23 Podíly rezistentních enterokokových izolátů k jednotlivým ATB

	AMP	AMS	CLT	CLI	CMP	COT	ERY
<i>spp.</i>	1/32	1/23	23/23	23/23	7/32	2/3	18/32
<i>faecalis</i>	1/2	1/3	3/3	2/3	0/3		2/3
<i>total</i>	2/34	2/26	26/26	25/26	7/35	2/3	20/35
	FUR	GEN	OFL	PEN	TEI	TET	VAN
<i>spp.</i>	23/31(ne v moči)	2/6	7/26	21/21	1/23	19/26	1/32
<i>faecalis</i>	3/3(ne v moči)		1/3	3/3	1/3	1/3	1/3
<i>total</i>	26/34(ne v moči)	2/6	8/29	24/24	2/26	20/29	2/35

Zkratky : AMP=ampicilin, AMS=ampicilin/sulbaktam, CLT=cefalotin(I.gen.), CLI=klindamycin, CMP=chloramphenikol, COT=cotrimoxazol, ERY=erythromycin, FUR=nitrofurantoin, GEN=gentamicin, OFL=ofloxacin, PEN=amoxicilin,ampicilin,piperacilin, TEI=teikoplanin, TET=tetracyklin, VAN=vankomycin

Tabulka 24 Množství rezistentních enterokokových izolátů k jednotlivým ATB v procentech

<i>Enterococcus</i>							
	AMP	AMS	CLT	CLI	CMP	COT	ERY
<i>spp.</i>	3,13%	4,35%	100,00%	100,00%	21,88%	66,67%	56,25%
<i>faecalis</i>	50,00%	33,33%	100,00%	66,67%	0,00%		66,67%
<i>total</i>	5,88%	7,69%	100,00%	96,15%	20,00%	66,67%	57,14%
	FUR	GEN	OFL	PEN	TEI	TET	VAN
<i>spp.</i>	74,19%(ne v moči)	33,33%	26,92%	100,00%	4,35,%	73,08%	3,13%
<i>faecalis</i>	100%(ne v moči)		33,33%	100,00%	33,33%	33,33%	33,33%
<i>total</i>	76,47%(ne v moči)	33,33%	27,59%	100,00%	7,69%	68,97%	5,71%

Zkratky : AMP=ampicilin, AMS=ampicilin/sulbaktam, CLT=cefalotin(I.gen.), CLI=klindamycin, CMP=chloramphenikol, COT=cotrimoxazol, ERY=erythromycin, FUR=nitrofurantoin, GEN=gentamicin, OFL=ofloxacin, PEN=amoxicilin,ampicilin,piperacilin, TEI=teikoplanin, TET=tetracyklin, VAN=vankomycin

3.9.5. Klebsiella spp.

G⁻ klebsielly charakterizované polysacharidovým pouzdem, podle jehož kapsulárního antigenu se dělí na několik různě virulentních poddruhů(2), v zásadě svými rezistentními parametry(tabulka 25, 26) odpovídají *E.coli*. Výraznou odolnost prokazují proti

nepotencovaným penicilinům, průměrně jsou schopny odolat cefalosporinům I. a II. generace (cefazolin, cefuroxim), cotrimoxazolu a tetracyklinům. Jinak je možno dle sesbíraných dat použít širokou paletu léčiv od potencovaných β -laktamů, v případě vyšších cefalosporinů i bez asistence inh. cefalosporináz. Další alternativu představují fluorované chinolony, dále bez výjimek bezkonkurenční aminoglykosidy a výrazně trezorový meropenem indikovaný při vážných bronchopneumoniích (klebsielly se nejčastěji objevují v horních lalocích a vyznačují se tvorbou hemoragického sputa s možným vznikem abscesů), meningitid a močových postižení. Klebsielly na olomoucké hematologické klinice ve srovnání s celorepublikovými garantovanými záznamy (12) nevykazují takovou schopnost se postavit ATB substancím zejména chinolonům nebo aminoglykosidům.

Tabulka 25 Podíly rezistentních izolátů klebsiell k jednotlivým ATB

	AMI	AMP	AMS	AUG	AZT	CFP	CFX
<i>oxytoca</i>	0/15	15/15	5/9	1/7	1/4	0/8	2/4
<i>pneumoniae</i>	1/20	20/20	1/17	2/6	0/11	0/16	1/11
<i>total</i>	1/35	35/35	6/26	3/13	1/15	0/24	3/15
	CPR/SLB	CIP	CMP	COL	COT	CPR	CRX
<i>oxytoca</i>	1/8	3/14	4/9	0/11	4/15	1/14	4/15
<i>pneumoniae</i>	0/16	0/19	1/17	0/16	4/20	0/18	2/20
<i>total</i>	1/24	3/33	5/26	0/27	8/35	1/32	6/35
	CTX	CTZ	CZL	FUR	GEN	MER	NET
<i>oxytoca</i>	0/15	0/9	7/14	6/7 (4 ne v moči)	0/15	0/14	0/6
<i>pneumoniae</i>	1/20	0/17	4/19	5/6 (ne v moči)	0/20	1/19	0/9
<i>total</i>	1/35	0/26	11/33	11/13 (9 ne v moči)	0/35	1/33	0/15
	OFL	OXA	PIP	PIP/TAZ	TET	TOB	TMP
<i>oxytoca</i>	3/12	4/4 (3 ne v moči)	2/15	2/15	3/4	0/8	2/4
<i>pneumoniae</i>	0/18	5/6 (ne v moči)	2/20	0/20	6/11	0/16	4/5
<i>total</i>	3/30	9/10 (8 ne v moči)	4/35	2/35	9/15	0/24	6/9

Zkratky: AMI=amikacin, AMP=ampicilin, AMS=ampicilin/sulbaktam, AUG=amoxicilin, klavulanát, AZT=aztreonam, CFP=cefpirom (IV. gen.), CFX=cefoxitin (II. gen., cefamycin), CPR/SLB=cefoperazon (III. gen.) /sulbaktam, CIP=ciprofloxacín, CMP=chloramfenikol, COL=kolistin, COT=cotrimoxazol, CPR=cefoperazon (III. gen.), CRX=cefuroxim (II. gen.), CTX=cefotaxim (III. gen.), CTZ=ceftazidim (III. gen.), CZL=cefazolin (I. gen.), FUR=nitrofurantoin, GEN=gentamicin, MER=meropenem, NET=netilmicin, OFL=ofloxacin, OXA=oxacilin, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, TET=tetracyklin, TOB=tobramycin, TMP=trimetoprim

Tabulka 26 Množství rezistentních izolátů klebsiell k jednotlivým ATB v procentech

	AMI	AMP	AMS	AUG	AZT	CFP	CFX
<i>oxytoca</i>	0,0%	100,0%	55,56%	14,29%	25,00%	0,0%	50,00%
<i>pneumoniae</i>	5,00%	100,0%	5,88%	33,33%	0,0%	0,0%	9,09%
<i>total</i>	2,86%	100,0%	23,08%	23,08%	6,67%	0,0%	20,00%
	CPR/SLB	CIP	CMP	COL	COT	CPR	CRX
<i>oxytoca</i>	12,50%	21,42%	44,44%	0,0%	26,67%	7,14%	26,67%
<i>pneumoniae</i>	0,0%	0,0%	5,88%	0,0%	20,00%	0,0%	10,00%
<i>total</i>	4,17%	9,09%	19,23%	0,0%	22,86%	3,13%	17,14%
	CTX	CTZ	CZL	FUR	GEN	MER	NET
<i>oxytoca</i>	0,0%	0,0%	50,00%	85,71%(57,14%ne v moči)	0,0%	0,0%	0,0%
<i>pneumoniae</i>	5,00%	0,0%	21,05%	83,33%(ne v moči)	0,0%	5,26%	0,0%
<i>total</i>	2,86%	0,0%	33,33%	84,62%(69,23%ne v moči)	0,0%	3,03%	0,0%
	OFL	OXO	PIP	PIP/TAZ	TET	TOB	TMP
<i>oxytoca</i>	25,00%	100%(75%ne v moči)	13,33%	13,33%	75,00%	0,0%	50,00%
<i>pneumoniae</i>	0,0%	83,33%(ne v moči)	10,00%	0,0%	54,55%	0,0%	80,00%
<i>total</i>	10,00%	90%(80%ne v moči)	11,43%	5,71%	60,00%	0,0%	66,67%

Zkratky: AMI=amikacin, AMP=ampicilin, AMS=ampicilin/sulbaktam, AUG=amoxicilin,klavulanát, AZT=aztreonam, CFP=cefpirom(IV.gen.), CFX=cefoxitin(II.gen.,cefamycin), CPR/SLB=cefoperazon(III.gen.)sulbaktam, CIP=ciprofloxacín, CMP=chloramphenikol, COL=kolistin, COT=cotrimoxazol, CPR=cefoperazon(III.gen.), CRX=cefuroxim(II.gen.), CTX=cefotaxim(III.gen.), CTZ=ceftazidim(III.gen.), CZL=cefazolin(I.gen.), FUR=nitrofurantoin, GEN=gentamicin, MER=meropenem, NET=netilmicin, OFL=ofloxacin, OXA=oxacilin, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam, TET=tetracyklin, TOB=tobramycin, TMP=trimetoprim

3.9.6. *Pseudomonas aeruginosa*

Izolátů *P.aeruginosa* se zjišťovaným rezistenčním spektrem se objevilo minimální množství(tabulka 27). I z takto malého souboru lze vyčíst alarmující fakta o výrazné odolnosti, alterující obranyschopnosti a vysoké schopnosti adaptace dané G⁻ tyčinky. Kromě aztreonamu vystoupala rezistence ke všem látkám nejméně k 20%. Nejvíce zasaženi byli gentamicin(ale amikacin již méně), nejmodernější parenterální cefepim(prakticky nepoužitelný), méně cefoperazon a v relevantní míře také chinolony. Naopak klasický „antipseudomonádový“ ceftazidim, glykosidy netilmicin s amikacinem či laktam meropenem by při likvidaci pseudomonád uspěly.

Tabulka 27 Podíly rezistentních pseudomonádových izolátů k jednotlivým ATB a jejich přepočítání na procenta

AMI	AZT	CFP	CIP	CPR	CTZ
1/5	0/4	3/4	2/4	2/4	1/5
20,00%	0,00%	75,00%	50,00%	50,00%	20,00%
GEN	MER	NET	OFL	PIP	PIP/TAZ
3/5	1/5	1/4	2/5	2/5	2/4
60,00%	20,00%	25,00%	40,00%	40,00%	50,00%

Zkratky: AMI=amikacin, AZT=aztreonam, CFP=cefpirom(IV.gen.), CIP=ciprofloxacín, CPR=cefoperazon(III.gen.), CTZ=ceftazidim(III.gen.), GEN=gentamicin, MER=meropenem, NET=netilmicin, OFL=ofloxacin, PIP/TAZ=piperacilin/tazobaktam

4. Diskuze

Tato retrospektivní průřezová studie zkoumala použití ATB u pacientů a vývoj rezistence MIO u poprvé transplantovaných pacientů v souvislosti s maligním krevním onemocněním. Hemato-onkologičtí hospitalizovaní představují silně specifickou kohortu postižených s výraznou imunokompromitací s možností vzniku odlišné míry odolnosti bakterií nežli je tomu u pacientů pobývajících na jiných nemocničních odděleních(1).

Jednou z nevýhod studie může být fakt, že nejsou zohledněny časové termíny odběru vzorků pro mikrobiologické hodnocení. Může takto docházet k diskrepancím mezi obdobími před a po samotném přípravném cytostatickém režimu, kdy se ihned při nástupu na oddělení provádí většina odběrů a následně se k tomuto přistupuje pouze při vzniklých febrilních stavech vyžadujících bližší identifikaci agens pro určení další ATB kúry. Je nutné podotknout, že až na čtyři postižené s nemyeloablativním předchozím cytostatickým postupem, prodělali veškerí pacienti vysoce imunosupresivní předběžnou terapii (PACEBO 37, VAD 21..) výrazně ovlivňující obranyschopnost organismu již před nástupem k samotnému transplantačnímu úkonu.

Výrazné imunoalterující efekty skýtá rovněž použití kortikoidů, ať už jako součást cytostatických kombinací s přídatným neoplastickým efektem či doprovodným působením antivomitickým při vlastní injikaci chemoterapie. Působení kortikosteroidů sice příznivě ovlivňuje průběh choroby, zahrnuje ovšem i dobře známé nežádoucí účinky(atrofie kúry nadledvin při náhle vysazení, osteoporóza, hypokalemie, kožní defekty, centrální typ obezity s pavoukovitým habitem), proto se jejich podávání nemocným v mnohých případech omezuje na minimální možnou dobu(3). V mém souboru se větší dávky podávaly výhradně postiženým s MDS, ať už nekombinovaným či transverzujícím do AML nebo u ALL samotné. Celkově se steroidy v dlouhodobější aplikaci dotkly šesti případů.

Při zaměření se na indikaci ATB při hospitalizaci a porovnání s doporučenými postupy(3) byla monoterapie použita pouze u 5 nemocných, což jest možno jen u nekomplikovaných případů(1). 2 krát se takto uplatnily AMP/SLB, CTZ a jednou CLI. Iniciální terapie byla v naprosté většině případů uskutečňována zapomocí aminopenicilinu s aminoglykosidem(GEN/AUG 39 krát, GEN/PIP/TAZ 8 krát, GEN/TIK/KLAV jednou, AMI/AUG 5 krát).

Druhý způsob spočívající v kombinaci cefalosporinu III.nebo IV.generace opět s glykosidem(CTZ/GEN-19krát, CTZ/AMI-3krát) našel již menšího uplatnění. Přestože se v guidelines(1) často vyskytují nejnovější cefalosporiny(IV.gen), na oddělení nebyl v průběhu zkoumaných dvou let použit ani jediný.

Také schéma monoterapie cefalosporinu, PIP/TAZ nebo dokonce karbapenemu bylo kategoricky zavrženo. Obecně se léčba jediným ATB na klinice považovala jako nedostatečná a pro pacienty až na výjimky nevhodná.

Následující modifikace se nesla v duchu přidání glykopeptidu. VAN se objevoval nejčastěji v kooperaci s CTZ(20 krát), PIP/TAZ(3 krát), s aminoglykosidy jen v trojkombinaci s CTZ/GEN/VAN-9krát nebo CTZ/AMI/VAN-2krát. Opět stojí za povšimnutí, že dle zavedených postupů(3) by měl glykopeptid ať už u standardního či vysokého rizika nastupovat po terapii karbapenemem nebo v jeho přítomnosti. Ovšem v samotném schématu léčby, se spolupráce glykopeptidu s cefalosporinem III.generace objevuje na prvním místě - tedy shodně se mnou v praxi zjištěnými daty.

TEI byl použit v polovině z osmi aplikací v potentním duu s meropenemem k bezpečnému zajištění komplexního smrtícího účinku na patologické agens.Stejně jako u VAN se objevoval ve spojení s CTZ(3krát) a GEN či AMI(5krát), což se nijak nevymyká ze zaběhlých logických doporučení(3).

Co se profylaktické terapie týká, ciprofloxacin se vyskytl u 49 pacientů, což v kontextu s obecnými pravidly, kdy se rutinní prevence chinolony z důvodu vzpomínaného vyselektování G^+ flory doporučuje pouze u individuálních rizikových nemocných(1), příliš nekoresponduje, ovšem definičně dle zaběhnutých kritérií můžeme skutečně veškeré pacienty na klinice považovat za vysoce ohrožené, neboť splnily byť jen jediné kritérium podle guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, a tím je hospitalizace a navíc transplantace kmenových buněk(1).

Již bylo připomínáno, že užívání CIP zažilo náhlý úpadek od listopadu '03, kdy se začal masivněji uplatňovat RFX, s použitím u 46 nemocných. Tento ansamycin působí (na rozdíl od CIP s kvalitní absorpcí) výhradně ve střevu, systemově se téměř nevstřebává a zajišťuje tak

optimální dezinfekci střevního lumina. Otázkou zůstává, proč byl CIP téměř zcela nahrazen touto substancí s rozdílnou kinetikou, ale z dostupných vyhledaných indikací(cestovatelské průjmy, střevní nákazy, prevence jaterní encefalopatie, ulcerózní kolitis, dráždivý tračník, střevní divertikly lze usuzovat na tzv.sy bakteriálního přerůstání, zejména infekce *Clostridium difficile* je relativně velmi častou příčinou nozokomiálních infekcí u nemocných léčených širokospektrými antibiotiky. Randomizované otevřené studie prováděné u pacientů s pseudomembranózní kolitidou srovnávaly účinnost léčby rifaximinem (600 mg denně) s vancomycinem (1 000 mg denně). Výsledkem byl průkaz shodné účinnosti obou antibiotik(29).

SMX/TMP zastával již vzpomínanou funkci při potlačení případně vzniklých mykoz *P.jirovecii*(1). Tento prastarý sulfonamid obsadil první místo v užívání v přepočtu na DDD mezi všemi chemoterapeutiky a ATB substancemi. Také časová křivka dávkování SMX/TMP vykazovala velmi stabilních hodnot bez výraznějších odchylek. Stálé používání těchto antifolik podporuje onen specifický mechanismus účinku odlišný od ostatních látek a ve neposlední řadě také minimální cena(DDD=cca10Kč).

Při analýze shodnosti pDD s DDD výrazně vybočil již diskutovaný RFX, pro něhož ovšem neexistuje DDD(pravděpodobně z důvodu mnohostranného použití) nebo přinejmenším není definována dle ATC a lze ji tedy odvodit pouze od doporučeného dávkování(akutní průjmy a profylaxe chirurgických zákroků - 4×200mg/den nebo 2×400mg), ovšem jak známo DDD představuje ve své podstatě obecnou imaginární jednotku definovanou jako průměrná udržovací dávka léčiva/den v jeho hlavní indikaci u dospělých a nemusí odrážet doporučené či předepisované dávkování(30), což může mít za následek právě onen výrazný rozpor v zavedeném podáváníí(2×200mg/den) oproti tabelovanému(4×200mg/den).

Druhá výrazná neshoda se objevila u aplikace i.v. meropenemu. U něj byla překračovaná DDD velmi výrazně u všech 4 neutropenií, kterým byl v průběhu monitorovaných let podáván. Dle SPC(28) by měl být tento karbapenem injikován nejlépe 3×denně v celkové 24hodinové dávce 1,5-6g.Pro imunosupresované odpovídá denní bolus 3g, pro meningitis dokonce 6g. Meropenem představuje názorný příklad léčiva s DDD diametrálně odlišnou od dané indikace. I přes jednoznačně nejkompexnější molekulu použitou při řešení těžkých sepsí se zdravotníci nikdy neodhodlali ponechat karbapenem v monoterapii a vždy jeho již tak ucelené spektrum potencovali teikoplaninem z důvodu zjištěného vysoce inertního G⁺ patogenu.

Meropenem stejně jako ostatní vysoce účinné antibakteriální substance výrazně alteruje složení přirozené střevní flory a umožňuje tak zejména kmenu *Clostridium difficile* (jeden z mála MIO k meropenemu přirozeně rezistentní

osídlit haustva tračníku a svým toxinem způsobit vznik pseudomembranózní kolitidy - definované vznikem zánětlivých pablán. Při propuknutí tohoto stavu je nutné ATB vysadit nebo klostridia eliminovat nasazením vhodného protipólu(28).

Složení MIO zachycených na klinice přibližně odpovídá předpokládané převaze gram pozitivů(1). Jen samotné tři rody (*Streptococcus*, *Staphylococcus* a *Enterococcus*) byly identifikovány ve více než 60% všech provedených odběrů, což na jedné straně nepředstavuje příliš závažnou komplikaci, neboť efektivních ATB proti G⁺ řadě bakterií se nabízí dostatek, potíže mohou nastat spíše u zdravotnických zařízení zasáhlých invazí MRSA(22).

Při srovnávání rezistencí dle European Antimicrobial Resistance Surveillance systém, ať už v celé Evropě nebo u nás s daty sesbíranými na oddělení v případě *Streptococcus spp.* dojdeme k jednoznačným závěrům a podnětům k diskusi. Streptokokové vykazují v Evropě rezistenci k penicilinu (PEN G-benzylpenicilin) jen v minimální míře (<2%), u ERY se tato hodnota pohybuje kolem 15% (pro makrolidy obecně není celoevropská statistika k dispozici). V tuzemsku v roce 2006 poprvé převýšil počet izolátů odolných vůči makrolidům (6%) množství kultivarů schopných odolat penicilinu (3,4%, 17). Na olomoucké klinice streptokokové vykazovali naprosto nulovou rezistenci proti vyšším generacím penicilinů o potencovaných nemluvě. Naopak k ERY bylo vyselektováno 33,33% pěstovaných kmenů, což znamená v komparaci zejména s českou hodnotou zhruba pětinasobné navýšení. Už bylo řečeno, že naprostou jistotu při eradikaci streptokoků přináší zavedení glykopeptidů do léčebného schématu(1). Je vhodné podotknout, že rezistence se vyvíjí na každém pracovišti individualně a mezi hlavní faktory, jež přispívají k jejímu vzniku patří nepochybně pozitivní ATB listy, zejména dodržování intervalů v dávkování a také dostatečné baktericidní či statické koncentrace(12). Nelze pominout ani význam používané dezinfekce při sanaci příslušných objektů. Poté jest nasnadě, že souhrnné údaje mohou vyznít poněkud klamavě, neboť mikrob vykazující naprostou inertnost v jisté lokaci, může jen o pár kilometrů dále představovat zanedbatelnou maličkos(31). K potřebám všeobecné přehlednosti musíme od těchto nuancí odhlédnout a smířit se s nedostatky exaktní statistiky.

Stafylokové byly monitorovány celoevropsky(17) jen ve vztahu k oxacilinu, kdy 24% (z 29 552 odběrů) projevilo odolnost proti tomuto β-laktamu odolnému proti penicilinázám, a užívanému proto výhradně u nálezů spojených s penicilin rezistentními koky(28). Tito MRSA u nás zaznamenali v letech 2000-2006 čtyřnásobný nárůst z 3,8 k 13,1%. Veškeré kmeny rodu

Staphylococcus na onkologii vykazali totální necitlivost vůči OXA v hrozivých 32,76%, ovšem mezi samotnými zlatými stafylokoky nebyl takovýto vzorek ani jediný. O výrazné selekci místních spp.vůči fluorovaným chinolonům(CIP 75,44%, OFL 76,19%), ERY(75,86%) i GEN(55,93%) již proběhla zmínka v experimentální části. Léčivý volby a jisté eradikace se totožně jako u streptokoků proliferovaly glykopeptidy.

U posledního blíže zkoumaného grampozitiva *Enterococcus spp.* se pozornost primárně upíná na jeho potenci odolat aminoglykosidům a vankomycinu. V evropském měřítku se počet tzv.enterokoků rezistentních vůči skupině gentamicinu ve vysokém stupni pohybuje průměrně okolo 35%, zatímco na našem území je rezistentních k těmto ATB téměř polovina veškerých izolátů(17). Z údajů získaných na oddělení lze vyčíst jednoznačnou podobnost se situací v celé Evropě, kdy na klinice množství vzorků *Enterococcus spp.* se zkoumaným typem rezistence dosáhlo 33%. Je otázkou, zda-li pouhých 6 kultivarů v rámci glykosidů, přesněji gentamicinu, lze považovat za dostatečně reprezentativní. Je s podivem, že zrovna v této statistice primárně monitorované EARSS nevěnovala olomoucká mikrobiologická laboratoř dostatečnou pozornost, přestože spektrum glykosidů je posunuto spíše do G⁻ oblastí(1) a jak patrně z průzkumu rezistence, tyto koky nevykazují prakticky žádnou potenci se ubránit aminopenicilinům(potažmo glykopeptidům), které by však při současném použití aminoglykosidů mohly působit ještě cidněji.

Příbuzný kmen *E.faecium* sledovaný dle úzu pro narůstající počet vankomycin rezistentních kolonií(VRE), jejichž zjištěné počty v Evropě roku 2006 dosáhly 11%(17), nebyl na transplantační klinice v daném období izolován nebo byl zahrnut k druhu *faecalis*. Česká republika prozatím registruje výskyty epidemických adaptabilních klonů(4%), nežli celoplošný nárůst odolných kolonií(11). Na onkologii z tohoto pohledu panovala shoda s tuzemskými daty, kdy bylo vyselektováno 5,71% VRE z 35 provedených odběrů.

V rámci rodu *Klebsiella* se v rámci Evropy bije na poplach před rapidně vzniklou rezistencí k aminopenicilinům(99%), a postupně stoupajícími k fluorochinolonům, III.generaci cefalosporinů a aminoglykosidům, kdy se v současnosti selektuje cca u 1/5 kmenů. Česká republika zaujímá čelní místo v Evropě ve výskytu necitlivých klebsiell a pseudomonád(17). Na oddělení panovala situace odlišná, kdy zjištěné hodnoty zdaleka nedosahovaly obecně tabelovaných parametrů. Ve srovnání s tuzemskem(11) se hladiny rezistencí postupně u chinolonů(9,5%vs.47%),III.gen.cefalosporinů(0%vs.35%) a aminoglykosidů(0%vs.38%) pohybovaly na minimálních úrovních.Otázkou zůstává, zda-li má místní klinika skutečně tak skvěle nastavenou antirezistentní politiku, či nelze považovat informace obdržené z cca 35 kultivací v průběhu dvou let za relevantní.

E.coli tradičně vykazuje necitlivost k aminopenicilinům(AMX,AMP), kdy se statistiky ze všech tří zdrojů(17, 11, vlastní data) vzácně shodovaly a pohybovaly kolem ½ izolovaných kmenů. Současnému trendu u nás(ztrojnásobení za posledních 6let) odpovídá i pozorovaný stav na oddělení v oblasti ciprofloxacinu, kdy lokálně na klinice vystoupalo množství rezistentních kolonií k 40%, což přibližně dvakrát převyšuje tuzemskou hodnotu. III.generace cefalosporinů a aminoglykosidy prozatím zůstaly uchráněny před výrazněji necitlivými kmeny escherichií, kdy se jejich počty pohybují řádově v jednotkách procent celorevropsky, u nás i místně.

Naopak nebezpečná *Pseudomonas aeruginosa* představuje zejména na našem území vážnou hrozbu(11), což rámcově koresponduje s daty dostupnými z chorobopisů, kdy k CIP rezistentních kmenů bylo vyselektováno 50%(v ČR 45,9%), k CTZ 20%(u nás 35,2%) a k GEN dokonce 60%(v tuzemsku 28,4%). Nicméně chorobopisy obsahovaly pouze minimální počty detekovaných případů této tyčinky a ještě méně s detailně zjišťovanými rezistentními parametry, i tak bylo možné vysledovat nastoupený trend pseudomonád ve vývoji odolnosti proti prakticky všem ATB(kromě aztreonamu) látkám a jejich unikátnost mezi ostatními MIO.

5. Závěr

V souladu s guidelines(3) byla na oddělení v naprosté většině případů použita kombinovaná terapie ATB, nejčastěji aminopenicilinu s aminoglykosidem(53/92).

Glykopeptidy našly rovněž uplatnění až po zvážení všech rizikových faktorů a splnění podmínek jejich začlenění do terapie. Nikdy nedošlo k použití cefalosporinů IV.generace a nikdy se neobjevil meropenem v monoterapii.

Profylakticky se mírně kontroverzně stavělo na ciprofloxacinu(49 nemocných) s pozdějším přechodem na rifaximin(46 pacientů) s diametrálně odlišnou distribucí. Bezkonkurenčně v přepočtu na DDD nejpoužívanějším antimikrobně působícím léčivem se stal cotrimoxazol v prevenci mykozní pneumocystis.

Podávané denní dávky léčiv byly v zásadě s definovanými dodržovány s výše vzpomínanými výjimkami(RFX,MER), kdy DDD neodpovídají dané indikaci. V případě aminoglykosidů by mohlo dojít k naprosté optimalizaci terapie přepočítáním denního bonusu na tělesnou hmotnost.

Rezistentní ukazatele u imunosupresovaných pacientů na klinice u *Streptococcus spp.* poukázaly na cca 5ti násobné navýšení u ERY oproti průměru u nás(33,33%vs.6%). U penicilinu G byly hodnoty obdobné blížíci se nule.

Staphylococcus spp.(nikoliv *aureus*) se na oddělení vyznačoval varovnou 33%ní intaktností k oxacilinu(MRSA) oproti pouze 13,1% celorepublikově, porovnání však komplikuje právě ona druhová neshoda.

Enterococcus spp. odolný vůči aminoglykosidům představuje v samotné České republice závažný problém(43%), na transplantační jednotce ovšem nedosahovala tato populace takových rozměrů a zhruba odpovídala evropské úrovni(33%). Množství VRE se rovněž nevyvíjelo z celorepublikových průměrů(5,71vs4%).

Kultivary *Klebsiella spp.* izolované na oddělení zdaleka nedosahovaly rezistentních hodnot v rámci zmíněných fluorchinolonů, cefalosporinů(III.gen) ani aminoglykosidů, svědčící pravděpodobně o nedostatečném množství vzorků či výskytu mimořádně citlivého kmenu.

Escherichia coli naopak předčila veškeré parametry v otázce ciprofloxacinu, kdy srovnání se zbytkem republiky vyznívá poplašně(38,46vs23%).

Omýlané minimální počty izolátů *P.aeruginosa* kazí možné srovnání s jinými českými laboratořemi, pokud bychom odhlédli od tohoto faktu, zarazily by nás vysoké stavy kolonií necitlivých k CIP(50%vs45,9%v ČR) a zejména ke GEN(60%vs28,4%).

Ze získaných dat nelze jednoznačně odvodit trend vzniku rezistentních kmenů u transplantovaných nemocných oproti ostatním nemocničním oddělením(JIP,interny,traumatologie..). Přestože mnohé MIO(*pseudomonas, escherichia*) vynikají vysokými rezistentními parametry, děje se tak v zásadě jen proti vybraným ATB a naopak jiné bakterie výrazně ve vývoji obranných parametrů zaostávají(*klebsiella, S.aureus*).

Mnohem přesnější data by bylo možné získat pouze při kolekci ještě delšího časového období, což by ovšem vyžadovalo oproštění databáze od osobních anamnéz, expozice ATB, jejich jednotlivých spotřeb v daných obdobích, okolností léčby(cytostatické kúry, vystavení kortikoidům, zjišťování diagnóz, komplikace). Znamenalo by to tedy se jaksí úzce profilovat, specializovat pouze mikrobiologickým směrem bez ohledu na doprovodné jevy, což by práci sice učinilo mnohem více specificky vypovídající o trendech rezistentního vývoje, na druhou stranu by byla ochuzena o komplexní pohled na celou problematiku, bez něhož by působila možná fádně jistě však příliš jednostranně zaměřená.

6. Seznam použitých zdrojů

- (1) Adam, Vorlíček: Obecná onkologie a podpůrná léčba, Grada publishing 2003, str. 437-472
- (2) Vokurka, Hugo: Velký lékařský slovník, Maxdorf 2005, vybraná hesla
- (3) Adam, Vorlíček, Vaniček: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, Grada publishing 2002, str. 619-641
- (4) Tamura K.: Clinical guidelines for the management of neutropenic patients with unexplained fever in Japan: validation by the Japan Febrile Neutropenia Study Group. International journal of antimicrobial agents, 2005 Dec, 26(2):123-7
- (5) Behre G., Link H. et al : Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. Annals of hematology, 1998 Feb, 76(2):73-80
- (6) Sanz M.A., Lopez J et al : Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. The journal of antimicrobial chemotherapy, 2002 Jul, 50(1):79-88
- (7) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf
- (8) http://www.linkos.cz/vzdelavani/3_03/03.pdf
- (9) Zdeněk Kučera : Nové antimikrobiální látky, prezentace na dnech klin.farmacie v HK, 10.1.08
- (10) http://www.ucjlf.upol.cz/svoc/zlate_hory/2007-01/kolar.pdf-Kolář M.: Jak na bakterie aneb ATB a co dál?..vysokoškolská přednáška
- (11) Urbášková R., Jakubů V. et al.: Rezistence k antibiotikům u sedmi druhů invazivních bakterií, sledovaných v rámci EARSS v ČR v letech 2000-2006 *Praktický lékař, 2007 Jan, 32-37*
- (12) Ondřichová L.: Antibiotická rezistence-Česko na bodu zlomu, Medical tribune 16/2007, A10
- (13) <http://www.cdc.gov/narms/NARMSAnnualReport2004.pdf>
- (14) Vincent Jean Louis: Nosocomial infections in adult intensive-care units *Lancet Vol.361, 2003, č 9374, 2068-77*

- (15) Buchta V. et al.: Základy mikrobiologie a parazitologie pro farmaceuty, Karolinum 1998, 34-37
- (16) <http://www.fda.gov/Cder/drug/antimicrobial/FDAIDSAISAPPresentations/Mike%20Scheld.ppt>
- (17) http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf
- (18) Marie JP, Marjanovic Z, Verkhoff A et al. : Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin as empiric therapy for fever in severely neutropenic patients. Supportive care in cancer, 1999 Mar, , 7(2): 89-94
- (19) Bednář M. et al. : Lékařská mikrobiologie, Marvil 1996, 176-181
- (20) http://old.lf3.cuni.cz/ustavy/mikrobiologie/teozak/atb_lakt_soubory/frame.htm
- (21) http://fv1.vfu.cz/export/sites/fv1/sekce_ustavy/mikrobiologie/mikrobiologie_pro_farmaceuty/B-laktamazy.pdf
- (22) Nyč O.: Potřeba a perspektivy nových antibiotik, Remedia 5/2007, 476-480
- (23) <http://www.21stoleti.cz/view.php?cislocianku=2005100511>
- (24) F.R. Stermitz, P. Lorenz et al.: Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrnokarpin, a multidrug pump inhibitor. Proceedings of the National academy of sciences of the USA, 2000 Feb 15, 97(4), 1433-7
- (25) Jeu L., Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB : Voriconazole Clinical therapeutics, 2003 May, 25(5), 1321-1381
- (26) Lincová, Farghali et al.: Základní a aplikovaná farmakologie, Galén 2007, 483-503
- (27) Nouza K., Nouza M.: Antibiotika-konec éry?
- (28) <https://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/aislp.html?init=y>
- (29) Lukáš M., Donoval R. : Rifaximinum, Remedia 4/2005, 360
- (30) <http://www.whooc.no/atcddd/atcssystem.html>
- (31) Medicína-odborné fórum lékařů a farmaceutů, 1999 March, 6

(32)Fenk R., Haas R., Kobbe G. :Multiple myeloma : State-of-the-art therapy, Hospital Pharmacy Europe,
34/2007, 45-46

7. Seznam použitých zkratek

5'-MHC	5'-methoxyhydno-karpin
AAC	aminoglykoside acetyl transferase
AISLP	Automatizovaný informační systém léčivých přípravků
AL	alogení
ALL	akutní lymfatická leukemie
AMB	amfotericin B
AMI	amikacin
AML	akutní myeloidní leukémie
AMP/SLB	ampicilin/sulbaktam=sultamicilin
AMS	ampicilin/sulbaktam=sultamicilin
AMX/KLAV	amoxicilin/kyselina klavulánová
APH	aminoglykoside phosphorylase
ARDS	adult respiratory distress syndrome
ATB	antibiotika
ATG	antithymocytární globulin
AU	autologní
AUG	amoxicilin/kyselina klavulánová
AZT	aztreonam
BEACOPP	cytostatický režim bleomycin, etoposid, doxorubicin(anthracyklin), cyklofosfamid, Oncovin [®] , prokarbazin, prednison
BEAM	cytostatický režim bichlornitrosurea, etoposid, ara-c, melphalan
BuCy	cytostatický režim busulfan, cyklofosfamid
CD	cluster of differentiation
CFP	cefpirom

CFX	cefoxitin
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CIP	ciprofloxacin
CLL	chronická lymfatická leukemie
CLT	cefalotin
CML	chronická myeloidní leukémie
CMP	chloramphenikol
CNS	centrální nervová soustava
COL	kolistin
COT	cotrimoxazol
CPR/SLB	cefoperazon/sulbaktam
CRX	cefuroxim
CTZ	ceftazidim
CTX	cefotaxim
CVID	common variable immunodeficiency
CYP	izoenzymy cytochromu P450
CZL	cefazolin
ČR	Česká republika
DDD	definovaná denní dávka
DHAP	cytostatický režim dexamethazon, ara-c, cisplatina
EARSS	European antimicrobial resistance surveillance system
ERY	erythromycin
ESBL	extended spectrum β -lactamase
FDA	Food and drug administration
FLU	flukonazol

FNO	Fakultní nemocnice Olomouc
FUR	nitrofurantoin
G ⁻	gramnegativní
G ⁺	grampozitivní
GEN	gentamicin
GIT	gastrointestinální trakt
GvHD	graft versus host disease
GvL	graft versus leukemia
HD	high dosage
HvG	host versus graft
HVLP	hromadně vyráběný léčivý přípravek
IDSA	Infections diseases society of America
Ig	imunoglobulin
ITR	itrakonazol
i.v.	intra venózní
IVAM	cytostatický režim ifosfamid, Vepesid [®] , ara-c, methotrexát
JIP	jednotka intenzivní péče
KLA	klarythromycin
KLI	klindamycin
LF UK	lékařská fakulta Univerzity Karlovy
LF UP	lékařská fakulta Univerzity Palackého
MDS	myelodysplastický syndrom
MER	meropenem
MET	metronidazol
NHL	non-Hodgkin lymfom

MIC	minimální inhibiční koncentrace
MIO	mikroorganismus
MIR	novel born plasmid mediated
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRP	multi drug resistance pumps
MRSA	meticilin rezistentní stafylokokus aureus
NARMS	National antimicrobial resistance monitoring system
ncRNA	non-coding ribonucleic acid
NET	netilmicin
NN	nozokomiální nákaza
OFL	ofloxacin
OXA	oxacilin
PACEBO	cytostatický režim prednison, adriamycin, cyklofosfamid, etopozid, bleomycin, Oncovin [®]
PBP	penicilin binding proteins
pDD	podaná denní dávka
PEN	benzylpenicilin nebo ampicilin, amoxicilin, piperacilin
PIP/TAZ	piperacilin/tazobaktam
p.o.	perorální
RFX	rifaximin
rRNA	ribosomal ribonucleic acid
RTG	roentgen
SHV	Sulphydrylvariable
SMX/TMP	sulfamethoxazol/trimetoprim
SPC	summary of product characteristics

StanfordV cytostatický režim mechlormethamin, doxorubicin, vinblastin,
vinkristin, bleomycin, etoposid, prednison

SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TBC	tuberkulóza
TEI	teikoplanin
TEM	Temoniera
TET	tetracyklin
TIK/KLAV	tikarcilin/kyselina klavulánová
TOB	tobramycin
USA	United states of America
VAD	cytostatický režim vinkristin, adriamycin, dexametazon
VAN	vankomycin
VOR	vorikonazol
VRE	vankomycin rezistentní enterokokus

8. Curriculum vitae

Lukáš Dobrovolný

- Narozen 29.srpna 1983 v Olomouci.
- V roce 1999 přijat na gymnázium v Olomouci – Hejčíně ke čtyřletému všeobecnému studiu, které bylo ukončeno maturitní zkouškou v květnu 2003.
- Od šk.roku 2000/01 soustavně navštěvoval kurzy ang.jazyka při Státní jaz.škole v Olomouci (2 roky)
- Ve školním roce 2002/03 absolvoval přípravný kurz k mezinárodní anglické zkoušce FCE, který zakončil jejím složením v červnu r.2003.
- Od ak. r. 2003/04 je studentem Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.
- Během tohoto období rovněž složil státní základní zkoušku z anglického jazyka (prosinec 2003)