

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

RESPIRAČNÍ INFEKCE A JEJICH LÉČBA

**MAXDORF
JESSENIUS**

1 BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE A MOŽNOSTI ANTIBIOTICKÉ LÉČBY

Nedílnou součástí léčby respiračních bakteriálních infekcí je aplikace antibiotik, která cíleně zasahují etiologická agens. Antimikrobní přípravky, tak jak je známe v současné medicíně, jsou používány více než 70 let. Přes jejich velký rozmach v 60. a 70. letech minulého století, dokumentovaný vývojem a zavedením do praxe celé řady antimikrobních léčiv, představují bakteriální infekce stále velký problém, jehož významnost bude neustále stoupat. Tato kapitola charakterizuje situaci v bakteriální rezistenci a definuje hlavní příčiny vzniku a šíření bakteriálních kmenů odolných k účinku antimikrobních přípravků. Současně popisuje základní režimy směřující k udržení účinnosti antibiotik pro budoucnost.

Exponenciální nárůst lékařských poznatků, přinášející stále nové postupy v diagnostice i léčbě lidských onemocnění, je možné velmi dobře pozorovat ve všech oblastech medicíny. Možnosti diagnostiky a terapie závažných kardiovaskulárních, onkologických, neurologických a dalších nemocí významně narůstají, došlo ke kvantitativnímu i kvalitativnímu rozšíření chirurgických operačních postupů, a toto vše vede ke zvyšování úspěšnosti léčby pacientů. Tento pozitivní vývoj má však stinnou stránku, a tou jsou související bakteriální infekce. Stoupající možnosti medicíny, především v oblasti intenzivní péče, jsou spojeny s vyšší pravděpodobností vzniku komplikujícího bakteriálního onemocnění. Uvedený rozpor se zdánlivě jeví jako nelogický, ale opak je pravdou. Je nutné zdůraznit, že zvyšující se počet invazivních výkonů, terapeutických i diagnostických, výrazně ovlivňuje přímo či nepřímo lidskou bakteriální mikroflóru (mikrobiom), ať už například vystavením pacientů nemocničnímu prostředí s mnoha zdroji multirezistentních bakterií, přímými zásahy do systémů s přirozenou mikroflórou nebo souvise-

jícím selekčním tlakem antimikrobních přípravků. Jako příklad lze uvést urgentní otevřenou kardiokirurgickou operaci u pacienta s infarktem myokardu, přinášející možnost záchranu života, na druhé straně však tento výkon představuje riziko vzniku komplikující infekce v místě operačního zákroku, včetně závažné mediastinitidy. Rozsáhlé a život zachraňující výkony v kolorektální chirurgii mohou být, a v řadě případů skutečně jsou, komplikovány vznikem nozokomiální infekce, například z důvodu rozpadu anastomózy. Stoupající počet pacientů s umělou plicní ventilací zvyšuje riziko vzniku závažné ventilátorové pneumonie s etiologickou rolí multi-rezistentních bakteriálních patogenů. Exstirpace jícnu pro karcinom rovněž představují život zachraňující výkony, které však mohou být komplikovány vznikem infekce. Neoral a kol. ve své studii uvádějí, že u 15 % pacientů po exstirpaci jícnu a jeho náhradě došlo k rozvoji komplikující infekce, přičemž nejčastěji se jednalo o pneumonie a infekce v místě operační rány. Je nutné zdůraznit, že tyto infekce byly asociovány s 31% smrtností. Z výše uvedených skutečností vyplývá, že bakteriální infekce jsou a s velkou pravděpodobností nadále budou jedním z nejzávažnějších problémů v medicíně, a to především u pacientů v intenzivní péči. K hlavním důvodům patří skutečnost, že velká část těchto infekcí má endogenní charakter a etiologické agens pochází z bakteriální mikroflóry, ať už primární nebo sekundární. Je vhodné v této souvislosti zdůraznit, že bakteriální mikroflóra je pro lidský život nezbytná, na druhé straně však představuje zdroj potenciálních bakteriálních patogenů, které se uplatňují v rozvoji řady infekcí.

Velmi významným faktorem v mikrobiologickém pohledu na antibiotickou léčbu je existence primární a sekundární bakteriální mikroflóry. Lze předpokládat, že u těžce probíhajících komunitních infekcí vyžadujících hospitalizaci ve zdravotnickém zařízení a časných nozokomiálních infekcí (vznik v průběhu 3. a 4. dne hospitalizace) se uplatňují jako bakteriální původci kmeny z primární mikroflóry, a tedy citlivější k účinku antibiotik. Naopak u pozdních nozokomiálních infekcí se na etiologii podílejí bakterie ze sekundární mikroflóry ovlivněné specifickým nemocničním prostředím, které vykazují značnou odolnost k antimikrobním přípravkům. Z tohoto důvodu by měl být přístup k antibiotické léčbě u uvedených kategorií odlišný.

Neméně důležitým parametrem bakteriálních infekcí je exogenní nebo endogenní zdroj. Z praktického hlediska lze endogenní infekci charakterizovat jako infekci, u níž etiologické bakteriální agens pochází z primární či sekundární mikroflóry pacienta. Hanulík a kol. ve své práci charakterizující nozokomiální pneumonie u pacientů v intenzivní péči uvádějí, že více jak 80 % bakteriálních patogenů mělo na základě analýzy celogenomové DNA jedinečný restriční profil, resp. izoláty byly odlišné, a infekce jimi způsobené lze tedy považovat za endogenní. V mnohem menším procentu byly dokumentovány případy pacientů s pneumonií vyvolanou identickým bakteriálním kmenem. Je tedy zřejmé, že v těchto méně častých případech došlo k přenosu bakteriálního původce mezi pacienty a tyto infekce je nutné považovat za exogenní. Velmi často diskutovanou otázkou je definice infekce jako endogenní nebo exogenní. Lze namítnout, že v případě sekundární bakteriální mikroflóry dochází ke kolonizaci pacienta bakterií pocházející z vnějšího prostředí a z tohoto pohledu by měla být případná infekce charakterizována jako exogenní. Tento úhel pohledu má sice určitou logiku, nicméně však nejdříve dochází k sekundární kolonizaci a infekce není v tomto okamžiku přítomna. Z tohoto důvodu nelze směřovat pojmy sekundární kolonizace multirezistentními bakteriemi z nemocničního prostředí a exogenní infekce. Infekci, která je způsobena multirezistentním bakteriálním kmenem pocházejícím ze sekundární mikroflóry, lze považovat za endogenní.

Výše uvedený pohled na exogenní a endogenní původ bakteriálních infekcí se uplatňuje i v případě respiračních infekcí. Poněkud zjednodušeně lze u komunitních infekcí respiračního traktu častěji předpokládat exogenní zdroj, například v případě atypických bakterií (mykoplasmy, chlamydofilly), zatímco u nozokomiálních se významněji uplatňují bakterie pocházející z primární nebo sekundární mikroflóry a tyto infekce lze tedy většinou považovat za endogenní.

1.1 DEFINICE BAKTERIÁLNÍ RESISTENCE

Bakteriální rezistence, resp. odolnost bakterií k účinku antimikrobiálních přípravků, patří k významným problémům současné medicíny, která je konfrontována s narůstající četností bakteriálních infekcí.

V případě exogenních infekcí patogenní bakterie pochází z vnějšího zdroje, což je typické například pro zoonózy, které lze definovat jako infekce asociované s animální oblastí (příkladem mohou být kampylobakteriózy nebo salmonelózy). Přítomnost primární, případně sekundární mikroflóry je důležitou součástí lidského života, na druhé straně však za určitých okolností mohou bakterie z přirozeně osídlených systémů způsobit komplikující endogenní infekci, včetně život ohrožujících stavů. Jako příklad lze uvést pozdní nozokomiální pneumonie a sepse, u nichž je nutné počítat s vyšší četností multi-rezistentních bakterií jako původců těchto infekcí.

Nezbytnou součástí terapeutického přístupu k pacientům s bakteriálními infekcemi je aplikace antimikrobních přípravků. Účinnost antibiotické léčby je však stále více limitována stoupající odolností patogenních bakterií, což výrazně zvyšuje pravděpodobnost selhání antibioterapie, a s tím související morbiditu i mortalitu pacientů.

Na rezistenci bakterie k účinku antibiotika lze pohlížet z různých přístupů, přičemž často se používá mikrobiologická definice. Z pohledu klinické mikrobiologie lze rezistenci chápat jako schopnost bakteriální populace přežít účinek definované koncentrace příslušného antibiotika, přičemž je nutné rozlišit:

- Přirozenou (primární) rezistenci jako odolnost bakteriálních druhů, které jsou mimo spektrum účinku příslušného antibiotika. Příkladem přirozené rezistence je nepřítomnost cílové struktury pro konkrétní antibiotikum (například rezistence mykoplasmát bez bakteriální stěny na beta-laktamová antibiotika). Tento typ rezistence nepředstavuje zásadní problém, protože je možné (a v podstatě nutné) jej předem předpokládat. V klinické praxi to znamená, že pokud je u konkrétní infekce předpokládána například etiologická role *Mycoplasma pneumoniae*, nelze v antibiotické léčbě použít peniciliny nebo cefalosporiny a je nutné indikovat makrolidy nebo doxycyklin. Tabulka 1.1 uvádí příklady primární rezistence u bakterií, které se často uplatňují jako původci komunitních i nozokomiálních respiračních infekcí.
- Získanou (sekundární) rezistenci jako změnu z původně citlivé bakterie na rezistentní. Tento typ je mnohem závažnějším problémem, protože jej nelze v plném rozsahu předem definovat a je nutná detekce příslušným mikrobiologickým vyšetřením. To

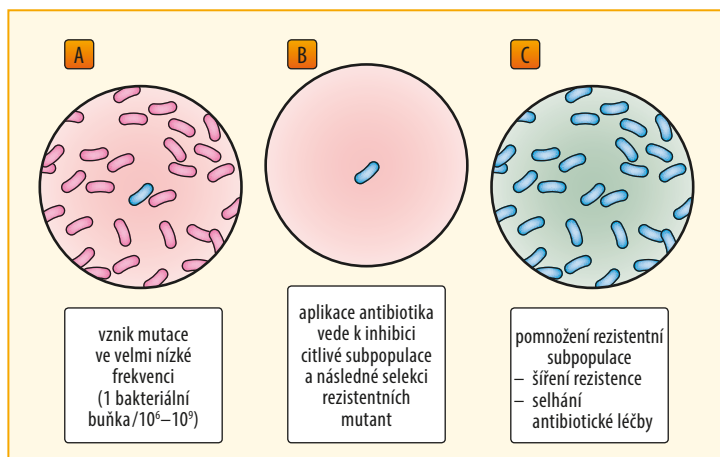
■ **Tabulka 1.1** Příklady primární rezistence u bakteriálních původců komunitních a nozokomiálních respiračních infekcí

| Bakteriální původci komunitních respiračních infekcí | Primární rezistence k antimikrobním přípravkům |
|---|---|
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | beta-laktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, monobaktamy) |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> | |
| <i>Chlamydophila psittaci</i> | |
| Bakteriální původci nozokomiálních respiračních infekcí | Primární rezistence k antimikrobním přípravkům |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | ampicilin, amoxicilin |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, cefazolin |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, cefazolin |
| <i>Serratia marcescens</i> | ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, cefazolin, cefuroxim, kolistin |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam, cefazolin, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ertapenem, cotrimoxazol, tetracyklin, tigecyklin |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, cefazolin, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ertapenem |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbaktam, cefazolin, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, imipenem, meropenem, ertapenem, aminoglykosidy (např. gentamicin, tobramycin, amikacin) |
| <i>Burkholderia cepacia</i> komplex | ampicilin, amoxicilin, amoxicilin/kys. klavulanová, cefazolin, cefuroxim, kolistin, aminoglykosidy, ertapenem, imipenem, ciprofloxacín |

vyžaduje určitý čas, který však především v případě těžce probíhajících bakteriálních infekcí (například pozdních nozokomiálních pneumonií a sepsí u pacientů v intenzivní péči) není k dispozici. Antibiotická léčba musí být zahájena co nejdříve, resp. bezprostředně po stanovení diagnózy, z důvodu vyšší smrtnosti u pacientů, u nichž byla adekvátní antibioterapie zahájena s časovým zpožděním. Klinicky významné příklady sekundární rezistence u bakteriálních původců komunitních a nozokomiálních respiračních infekcí jsou uvedeny v tabulce 1.2.

1.2 VZNIK A ŠÍŘENÍ BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE

Je vhodné zdůraznit, že vznik a šíření bakteriální rezistence je nutné chápat jako přirozené procesy, kterým nelze zcela zabránit, podobně jako není možné měnit přírodní zákony. Na druhé straně však lze tyto jevy využívat a ovlivňovat, a to v pozitivním i negativním smyslu. Převážná část mechanismů rezistence se u bakterií vyvinula mnohem dříve, než byly k léčbě použity první moderní antibiotické přípravky. Je to zřejmě podmíněno skutečností, že většina antibiotik je odvozena od sloučenin, které jsou běžně produkovány jinými mikroorganismy.



Obr. 1.1 Mutačně selekční princip vzniku bakteriální rezistence

■ **Tabulka 1.5** Vývoj nových antimikrobních léčiv

| Typ vývoje | Nová antibiotická skupina | Výchozí antibiotická skupina |
|---|--|------------------------------|
| Modifikace základní molekuly již známých antibiotik | ketolidy | makrolidy |
| | glycylcykliny | tetracykliny |
| | cefalosporiny s účinkem na MRSA | cefalosporiny |
| | nové generace fluorochinolonů | chinolony |
| | 2. generace glykopeptidů (lipoglykopeptidy) | glykopeptidy |
| | lipoglykodepsipeptid | |
| | nové aminoglykosidy | aminoglykosidy |
| Kombinované přípravky | streptograminy | |
| | beta-laktamová antibiotika s inhibitorem bakteriálních beta-laktamáz | |
| Nové originální molekuly | oxazolidinony | |
| | lipopeptidy | |

MRSA – methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, VRE – vankomycin-rezistentní enterokoky

2 BAKTERIÁLNÍ PŮVODCI RESPIRAČNÍCH INFEKČÍ

Respirační bakteriální infekce patří k důležitým onemocněním v lidské populaci a představují problém, jehož významnost se v posledních letech neustále zvyšuje. Důvodů této skutečnosti, po více než 70 letech používání a vývoje antimikrobních přípravků, je celá řada. Například nozokomiální pneumonie jsou často endogenního charakteru a bakteriální původce pochází z mikroflóry přirozeně osídlených horních cest dýchacích. Současně se zvyšuje odolnost bakterií k účinku antibiotik a stoupá počet imunokompromitovaných pacientů. Důležitou roli mají dále invazivní diagnostické a léčebné postupy, především umělá plicní ventilace.

Jedním ze základních výchozích zdrojů racionální antibiotické léčby je znalost bakteriálních patogenů u konkrétních onemocnění a vývoj jejich rezistence k antimikrobním přípravkům. Četnost patogenů je, mimo jiné faktory, podmíněna typem infekce (komunitní a nozokomiální) a její lokalizací.

Následující části této kapitoly charakterizují nejčastější bakteriální původce komunitních i nozokomiálních respiračních infekcí.

2.1 KOMUNITNÍ RESPIRAČNÍ INFEKCE

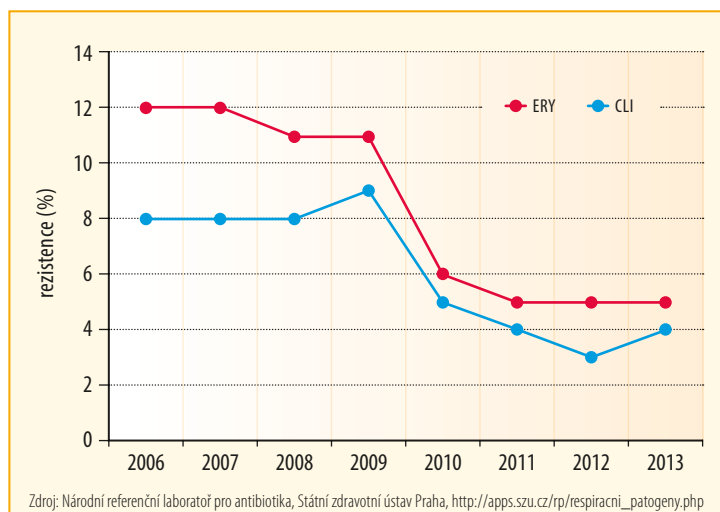
K nejčastějším respiračním infekcím v komunitním prostředí patří infekce horních cest dýchacích (tonzilitidy, faryngitidy), bronchitidy a pneumonie. Volně lze do této skupiny přiřadit otitidy a sinusitidy. V jejich etiologii se uplatňují viry i bakterie a je vhodné zdůraznit, že antibiotická léčba je indikována pouze v případě bakteriálních infekcí.

2.1.1 Infekce horních cest dýchacích

Infekce horních cest dýchacích představují především tonzilitidy a faryngitidy. Tato onemocnění jsou často virového původu. V případě bakteriální etiologie jsou nejčastějšími etiologickými agens kmeny *Streptococcus pyogenes* (skupina A podle Lancefieldové), event. další beta-hemolytické streptokoky skupin C a G. Jako původci se mohou uplatnit i další bakterie, například *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ale tyto se vyskytují méně často (tab. 2.1).

■ Tabulka 2.1 Bakteriální původci infekcí horních cest dýchacích

| Typ infekce | Nejčastější bakteriální původci |
|---------------------------------|--|
| Akutní tonzilitida, faryngitida | <i>Streptococcus pyogenes</i> méně často beta-hemolytické streptokoky skup. C a G, <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |

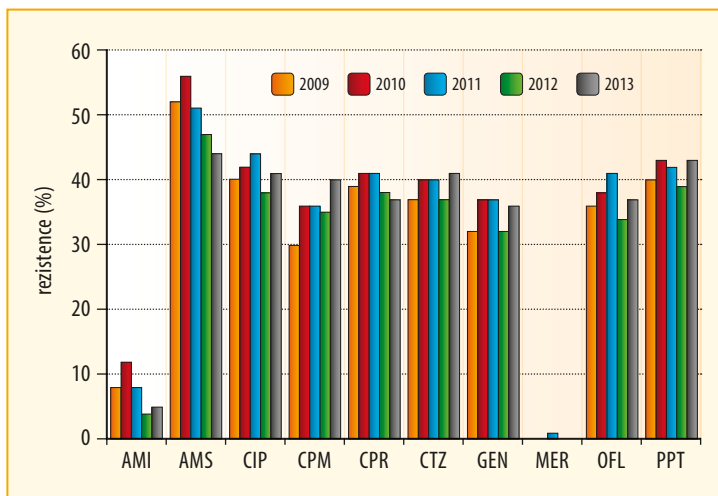


Obr. 2.1 Vývoj rezistence *Streptococcus pyogenes* k erythromycinu a klindamycinu v České republice – v procentech (ERY – erythromycin, CLI – klindamycin)

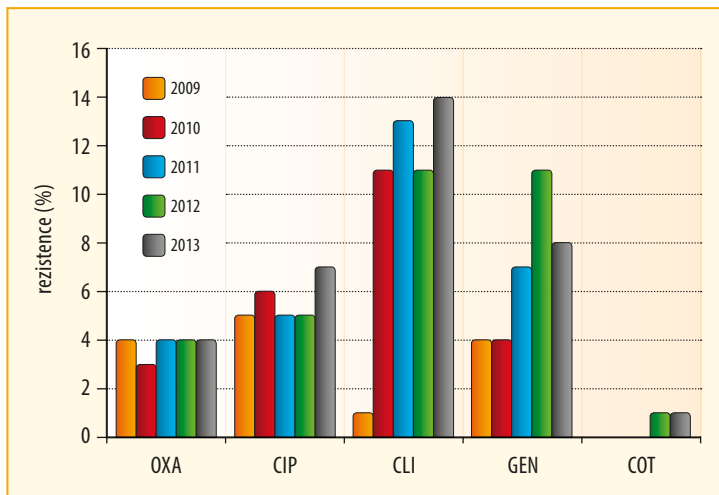
2.2.1.2 REZISTENCE BAKTERIÁLNÍCH PŮVODCŮ NOZOKOMIÁLNÍCH PNEUMONIÍ K ANTIBIOTIKŮM

Nedílnou součástí hodnocení nejčastějších bakteriálních původců nozokomiálních pneumonií je rezistence k antimikrobním přípravkům, včetně jejího vývoje v čase. Tyto údaje jsou základním východiskem zdrojem iniciální antibiotické léčby, která musí být zvolena tak, aby pravděpodobnost úspěšné léčby byla co nejvyšší. Je však nutné zdůraznit, že 100% jistotu účinné antibioterapie nelze zaručit, ale na základě podrobné znalosti nejčastějších bakteriálních původců a jejich citlivosti k antimikrobním přípravkům včetně časového vývoje lze zvolit optimální antibiotický režim.

Obrázky 2.12–2.15 uvádějí jako příklad vývoj rezistence k antimikrobním přípravkům u nejčastějších bakteriálních původců nozokomiálních pneumonií ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL). Z těchto údajů vyplývá, že základním léčebným přístupem musí být deeskalační antibiotický režim. Tato skutečnost v praxi znamená,



Obr. 2.12 Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k vybraným antibiotikům ve Fakultní nemocnici Olomouc – v procentech (AMI – amikacin, AMS – ampicilin/sulbaktam, CIP – ciprofloxacín, CPM – cefepim, CPR – cefoperazon, CTZ – ceftazidim, GEN – gentamicin, MER – meropenem, OFL – ofloxacin, PPT – piperacilin/tazobaktam)



Obr. 2.15 Rezistence *Staphylococcus aureus* k vybraným antibiotikům ve Fakultní nemocnici Olomouc – v procentech (OXA – oxacilin, CIP – ciprofloxacín, CLI – klindamycin, GEN – gentamicin, COT – cotrimoxazol)

že v případě pozdních nozokomiálních pneumonií je vhodné použít kombinaci aminoglykosidu (především gentamicinu) a beta-laktamového antibiotika s účinkem na *Pseudomonas aeruginosa*. Na základě výsledků mikrobiologických vyšetření, která jsou nezbytnou součástí vyšetřovacích postupů, je následně možné deeskalovat antibioterapii, například ukončením aplikace aminoglykosidu a ponecháním beta-laktamového antibiotika za předpokladu potvrzení jeho účinnosti.

Následující obrázky 2.16–2.19 konkretizují úroveň rezistence nejčastějších bakteriálních původců nozokomiálních pneumonií u pacientů v intenzivní péči ve FNOL. Z těchto údajů vyplývá, že bakteriální odolnost k účinku antibiotik je v tomto případě mnohem vyšší a představuje velmi závažný problém pro iniciální antibiotickou léčbu. Neadekvátní antibioterapie s následným vzestupem mortality je tedy reálným nebezpečím a je zřejmé, že nelze pokrýt všechny možnosti kombinace bakteriálních patogenů a jejich fenotypů rezistence. Na druhé straně je však nutné poskytnout pacientům s nozokomiální

pneumonií co největší pravděpodobnost, že toto závažné onemocnění bude úspěšně zvládnuto. Nezbytným předpokladem je však podrobná znalost bakteriálních původců a jejich rezistence k antimikrobním přípravkům v konkrétní epidemiologické jednotce.

Z výše uvedených údajů vyplývá vysoká rezistence nejčastějších bakteriálních původců nozokomiálních pneumonií k beta-laktamovým antibiotikům. V případě *Klebsiella pneumoniae* dosahuje četnost kmenů produkujících širokospektré beta-laktamázy až 60 %, naopak velmi dobrá účinnost byla prokázána u karbapenemů (konkrétně meropenemu). Nabízí se tedy zdánlivě jednoduché řešení, aplikovat karbapenemy jako léky první volby. Při pohledu na rezistenci druhého nejčastějšího původce (tedy *Pseudomonas aeruginosa*) je však zřejmé, že toto řešení není ideální a představuje velmi nebezpečný faktor pro stoupající rezistenci tohoto species ke karbapenemům. Je zde tedy zásadní dilema. Zvyšující se frekvence enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamázy typu ESBL a AmpC, kterou již nelze kontrolovat pouhým selektivním tlakem cefalosporinů 3. a 4. generace a dalších antibiotik, si vynucuje aplikaci karbapenemů. Na druhé straně však tento přístup podmiňuje stoupající četnost meropenem-rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* a současně zvyšuje nebezpečí vzniku a šíření enterobakterií s rezistencí ke karbapenemům. Tyto kmeny již byly v České republice zaznamenány. Ale především, hlavním cílem je úspěšná antibiotická léčba a jestliže v konkrétní epidemiologické jednotce přesáhne četnost meropenem-rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* úroveň 50 %, je nutné položit zásadní otázku – lze použít karbapenem jako lék první volby v monoterapii? Lze se domnívat, že v této situaci (nozokomiální pneumonie a sepse vycházející z této diagnózy) již není možné použít v iniciální antibiotické léčbě jedině antibiotikum, byť s velmi širokým spektrem účinku, a je nutné aplikovat terapii založenou na kombinaci vhodného beta-laktamového antibiotika (meropenemu, imipenemu, piperacilin/tazobaktamu, ceftazidimu) s gentamicinem. Samozřejmě po určení etiologického agens a event. potvrzení citlivosti je velmi vhodné aplikovat deeskalační princip, například vysazení gentamicinu a ponechání beta-laktamového antibiotika. Velmi zajímavou otázkou je možnost aplikovat ertapenem v případě etiologické role

enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz (ESBL a AmpC), protože lze předpokládat nižší selekční tlak na vývoj rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ke karbapenemům 2. generace (tedy imipenemu, meropenemu a event. doripenemu).

Zdánlivě jednoduché řešení současné vysoké frekvence patogenních enterobakterií rezistentních k širokospektrým penicilinům a cefalosporinům, aplikovat karbapenemy jako léky první volby u závažných bakteriálních infekcí včetně nozokomiálních pneumonií představuje problematický přístup. Toto tvrzení je možné doložit výše uvedenými údaji o rezistenci častého bakteriálního původce nozokomiálních infekcí u pacientů v intenzivní péči, tedy *Pseudomonas aeruginosa*, k meropenemu. Práce nizozemského kolektivu prokázala během 13leté studie nárůst rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k imipenemu z 6 na 19 % a k meropenemu z 8 na 17 % na jednotkách intenzivní péče 14 nizozemských nemocnic. Lipový a kol. rovněž poukazují na vzrůstající trend nejen prevalence *Pseudomonas aeruginosa*, ale i rezistence tohoto species u vážně popálených pacientů. Během desetileté studie vzrostl počet ze 146 kmenů v roce 2000 na 521 kmenů v 2009, přičemž meropenem vykázal největší nárůst rezistence ze všech sledovaných antibiotik, z 18 % v roce 2000 na 58 % v roce 2009.

V současné antibiotické politice je tedy zásadní dilema. Zvyšující se frekvence enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, především typu ESBL a AmpC, si vynucuje aplikaci karbapenemů. Na druhé straně však tento přístup vede k nárůstu rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ke karbapenemům a současně zvyšuje nebezpečí vzniku a šíření karbapenem-rezistentních enterobakterií.

Na základě multicentrické studie v České republice (realizované ve Fakultní nemocnici Olomouc, Fakultní nemocnici Brno, Fakultní nemocnici Hradec Králové a Thomayerově nemocnici Praha), která byla zahájena v druhé polovině roku 2013, lze jako nejčastější bakteriální původce nozokomiálních pneumonií uvést kmeny *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus* (obr. 2.20).

Z výsledků uvedené multicentrické studie rovněž vyplývá, že více než 80 % všech původců tvoří gramnegativní bakterie (obr. 2.21).

3 ANTIBIOTICKÁ LÉČBA RESPIRAČNÍCH BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ

Podávání antimikrobních léčiv je nedílnou součástí terapie bakteriálních infekcí v komunitě i nemocničních zařízeních. Antibiotická léčba má však specifický charakter vycházející ze schopnosti bakterií vytvářet a šířit rezistenci k antimikrobním přípravkům. Objev penicilinu a jeho uvedení do praxe ve čtyřicátých letech 20. století, následované dalšími antimikrobními přípravky, představovaly důležitý zlom v medicíně, protože do této doby byly bakteriální infekce nejdůležitější příčinou mortality zvláště u dětí a starších pacientů. Po penicilinu se postupně v terapeutické praxi objevovaly další přípravky (tetracyklin, streptomycin, erythromycin, chloramfenikol a další) a v souvislosti s jejich používáním se dokonce uvažovalo o vymizení bakteriálních onemocnění jako zdravotnického problému. Tento stav přesně vystihují slova hlavního hygienika USA W. H. Stewarta z r. 1967 „knihu infekčních nemocí můžeme uzavřít“. O dva roky později prohlásil, že možných hranic boje proti infekčním chorobám už bylo dosaženo.

Na základě těchto údajů se začalo podceňovat dodržování hygienicko-epidemiologických režimů ve zdravotnických zařízeních. Další nepříznivou skutečností bylo šíření názoru, že antibiotikum je lépe podat i v nejasných případech a „pokud nepomůže, tak alespoň neublíží“. Současně se aplikace antibiotik stala v řadě případů i prvkem alibismu z nedostatku diagnostické rozvahy a následkem bylo přesvědčení, že v podstatě není vůbec nutné a ani důležité zjišťovat etiologické agens, protože hlavně širokospektrá antibiotika vše vyřeší. Negativně se dále projevil i tlak laické veřejnosti, kdy řada pacientů si podání antibiotika přímo vynucuje. Lékař je velmi často postaven do situace, kdy pacient léčebnému postupu bez aplikace antibiotika (i když je v konkrétním případě zcela zbytečná) nedůvěřuje.

Je zřejmé, že antimikrobní přípravky byly, jsou a nadále budou nedílnou součástí léčebných postupů v případě respiračních bakteriálních infekcí. V současné době je však v odborné literatuře k dispozici celá řada sdělení dokladujících nutnost optimalizace antibiotické léčby. Antimikrobní léčiva jsou na jedné straně důležitou součástí léčby a ve vybraných případech i prevence bakteriálních infekcí, na straně druhé však přispívají ke vzniku a šíření odolnosti bakterií k jejich účinku. Současná medicína antibiotika potřebuje a z této skutečnosti vyplývá, že je nutné udělat vše pro zachování jejich účinnosti i pro budoucnost. Základní podmínkou pro udržení aktivity antimikrobních léčiv je jejich racionální a odpovědné používání.

V této kapitole jsou formulovány základní východiska a přístupy k antibiotické léčbě respiračních bakteriálních infekcí v komunitním i nemocničním prostředí. Je nutné zdůraznit, že velmi často je léčba zahajována za situace, kdy není známo etiologické agens. To však neznamená, že výběr antibiotické léčby může být náhodný, naopak je nutné vycházet ze základních zdrojů adekvátní iniciální antibioterapie, které představují, mimo jiné, znalosti o frekvenci nejčastějších bakteriálních původců příslušných infekcí a jejich rezistenci k antimikrobním přípravkům.

Následující oddíl charakterizují výchozí zdroje a zásady racionální antibiotické léčby, jejímž cílem je úspěšná léčba konkrétní bakteriální infekce a současně snaha omezit další zvyšování odolnosti bakteriálních patogenů k účinku antimikrobních léčiv.

3.1 ZÁSADY ANTIBIOTICKÉ LÉČBY

Současnou medicínu je možné charakterizovat exponenciálním nárůstem poznatků ve všech lékařských oborech, který ve svém důsledku přináší významné zkvalitnění diagnostické i léčebné činnosti. Je však nutné poukázat na jednu oblast, která přes dosažené úspěchy neustále představuje závažný terapeutický problém. Touto oblastí jsou bakteriální infekce, jejichž význam se v posledních letech neustále zvyšuje. Hlavní důvody této skutečnosti lze definovat následujícími body:

- bakteriální infekce jsou velmi často endogenního charakteru, resp. původce pochází z mikroflóry primárně nebo sekundárně osídlených systémů lidského těla
- zvyšuje se rezistence bakterií k účinku antimikrobních léčiv a s tím související riziko selhání antibiotické léčby
- stoupá počet imunokompromitovaných pacientů a osob s umělými materiály
- stále více se používají invazivní diagnostické i léčebné postupy

Lze považovat za prospěšné jednotlivé body podrobněji specifikovat s cílem lepšího pochopení problematiky antibiotické léčby. Již význam slova infekce se bezesporu vyvíjí. V původním slova smyslu byl tento pojem chápán spíše epidemiologicky. Tedy jako přenos patogenní bakterie (nákaza) a dále její přítomnost v lidském těle. V současném mikrobiologickém pojetí tato definice již neodpovídá modernímu přístupu k problematice bakteriálních onemocnění. Samozřejmě nadále existují exogenní infekce, kdy patogenní bakterie pochází z vnějšího zdroje. Toto je typické pro zoonózy, jako jsou kampylobakteriózy, salmonelózy, listeriózy nebo lymeská borelióza. Některé bakteriální infekce vyskytující se v lidské populaci lze rovněž definovat jako exogenní, například tuberkulózu. Nicméně značná část infekcí, v případě nozokomiálních dokonce ta větší, je vyvolána bakteriemi tvořícími normální mikroflóru v lidském těle. V tomto případě je platnost epidemiologické definice infekce limitována. Bakterie je již přítomna v lidském organismu a nelze ji charakterizovat jako striktně patogenní, nýbrž podmíněně patogenní. Studie Hanulíka a kol. podporuje uvedenou myšlenku a na příkladu nozokomiálních pneumonií uvádí, že více jak 80 % bakteriálních původců bylo endogenního původu.

Pojem infekce lze tedy definovat z mikrobiologického pohledu jako nefyziologickou interakci mezi bakterií a makroorganismem, zahrnující nejen laboratorní (hodnoty CRP, leukocytů, prokalcitoninu atd.) a klinické známky onemocnění, ale i patofyziologické změny na úrovni buněk lidského těla (např. exsudace, leukocytární infiltrace), které následně vedou (ale také nemusí) ke klinickým projevům bakteriální infekce.

Dalším významným problémem je stoupající rezistence bakterií k účinku antibiotické léčby. Aplikace antimikrobních přípravků,

resp. jejich selekční tlak, je důležitým faktorem tohoto nepříznivého účinku a v odborné literatuře je k dispozici řada sdělení dokladujících uvedenou skutečnost. Je však nutné poukázat na stoupající rezistenci i v případě snižování spotřeby antibiotik. Vysvětlení tohoto jevu spočívá v šíření mobilních genetických elementů (především plasmidů a transpozonů) v bakteriálních populacích a je nutné vzít na vědomí fakt, že více jak 70letá éra masivního, v řadě případů nekontrolovaného a zbytečného podávání antibiotik způsobila současnou alarmující situaci. Bohužel, nelze předpokládat, že by se frekvence multirezistentních bakteriálních kmenů výrazně snížila a citlivost bakterií vrátila na úroveň předantibiotické éry medicíny.

Důležitým faktorem v problematice bakteriální rezistence a související antibiotické léčby je dále paradoxně současná vysoká úroveň medicíny v oblasti diagnostické i léčebné. Je nutné vzít v úvahu, že rozsáhlé, život zachraňující výkony a léčebné přístupy zvyšují pravděpodobnost vzniku komplikujících bakteriálních infekcí, včetně etiologické role multirezistentních bakterií. Například stoupá počet pacientů na umělé plicní ventilaci, a tím se zvyšuje riziko vzniku komplikující ventilátorové pneumonie. Následná antibiotická léčba, často za použití neúčinnějších antibiotik, přispívá k dalšímu zvyšování bakteriální odolnosti. Je důležitou otázkou, kde se tento vývoj zastaví, nicméně je nutné udělat vše pro omezení vývoje bakteriální rezistence, zachování účinnosti antibiotik a zajištění možnosti nadále úspěšně léčit bakteriální infekce.

Adekvátní léčba bakteriálních infekcí vyžaduje aplikaci antibiotik působících kauzálně na příslušná etiologická agens. Základní požadavky lze formulovat následujícími body:

- včasné zahájení antibiotické léčby
- optimální výběr konkrétního antimikrobního přípravku, event. jejich kombinací
- dostatečné dávkování
- odpovídající délka antibiototerapie

Racionální používání antibiotik u bakteriálních respiračních onemocnění je důležitou součástí celkové antibiotické politiky. Je však nutné zdůraznit, že v řadě případů není možné aplikovat antibiotika na základě identifikace etiologické bakterie a stanovení její citlivosti k antimikrobním přípravkům. Postupuje se tak hlavně u akutních

bakteriálních infekcí, kde je riziko časové prodlevy. V těchto případech je nutné použít iniciální (necílenou) antibioterapii. To však neznamená, že lze aplikovat antibiotika bez rozvahy, ale naopak vyžaduje to důsledné dodržování řady základních principů, které lze definovat následujícími body:

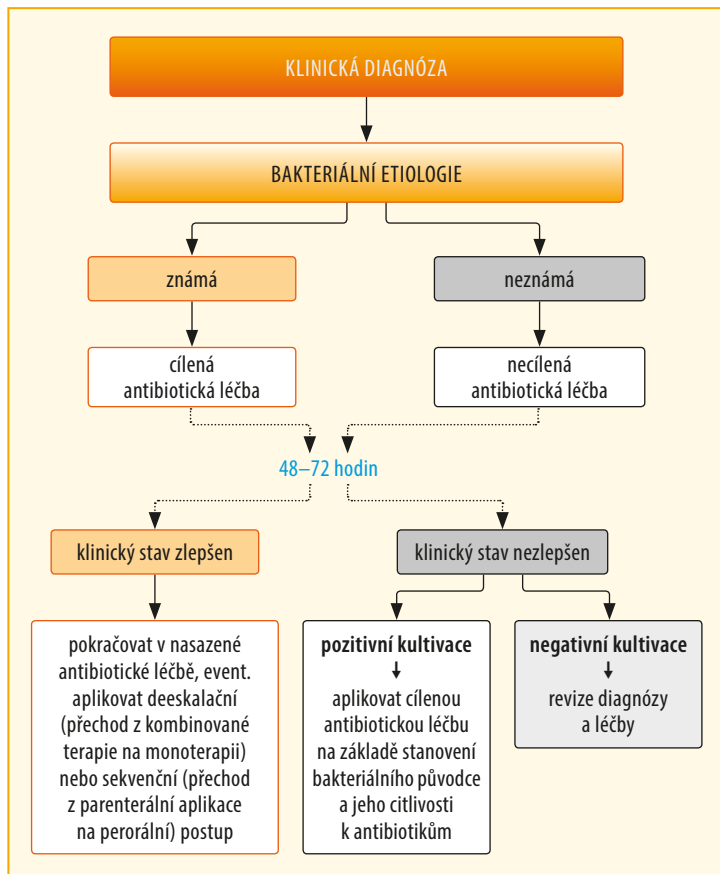
- znalosti o mikrobiálním osídlení místa infekce
- znalosti o mikrobech, které se při postižení daného orgánu nejčastěji uplatňují
- informace o epidemiologické a event. i nozokomiální situaci v denominátory vymezené epidemiologické jednotce
- informace o rezistenci nejčastějších a nejdůležitějších bakteriálních patogenů v denominátory vymezené epidemiologické jednotce
- znalosti o mikrobiologických a farmakologických vlastnostech antibiotik, která přicházejí v úvahu (spektrum účinku, typ účinku, biologická dostupnost, průnik do tkání atd.)
- znalosti o pacientovi:
 - ~ věk
 - ~ funkce ledvin a jater
 - ~ alergická predispozice
 - ~ délka hospitalizace na oddělení v případě hospitalizovaných pacientů
 - ~ lokalizace prokázané nebo pravděpodobné bakteriální infekce
 - ~ komunitní nebo nozokomiální charakter infekce
 - ~ klinická forma infekce (lehký, středně těžký nebo těžký průběh)
 - ~ stav imunitního systému
 - ~ předcházející antibiotická léčba
 - ~ současná medikace s ohledem na interakce, například kontraindikace současného podávání simvastatinu a klarithromycinu
 - ~ výsledky bakteriologického monitorování pacienta

Zásadní otázkou je však indikace antibiotické léčby. Je nutné zdůraznit, že aplikace antibiotik je rizikovým faktorem z pohledu selekce bakteriálních kmenů s vyšší mírou primární rezistence (například kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* komplex) a rovněž bakterií se sekundární, získanou, rezistencí (např.

methicilin-rezistentní kmeny stafylokoků, enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, karbapenem-rezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*). Z tohoto důvodu by měla být antibiotická léčba omezena pouze na klinicky prokázané bakteriální infekce, event. velmi pravděpodobné. Aplikaci antimikrobních přípravků jen z důvodu tzv. pokrytí pacienta je nutné odmítnout jako neopodstatněnou a rizikovou.

Základním předpokladem úspěšné antibiotické léčby je včasná a přesná klinická diagnóza. K jejímu stanovení je nutný sled informací o celkových a lokálních příznacích infekčního onemocnění a laboratorní výsledky. K celkovým příznakům lze přiřadit obecnou symptomatologii infekčního onemocnění, jako je například horečka, třesavka, myalgie, regionální lymfadenopatie. Lokální symptomy jsou určovány specifickým orgánovým postižením. Z laboratorních výsledků je vhodné posoudit například zvýšení sedimentace červených krvinek, leukocytózu s posunem doleva, CRP, prokalcitonin a ostatní faktory časného zánětu. Důležitým ukazatelem cílené antibioterapie je přesná mikrobiologická diagnóza. Ta je pochopitelně vázána na včasné a vhodně odebraný klinický materiál k mikrobiologickému vyšetření. Chyby, ke kterým zde dojde, mohou ovlivnit laboratorní výsledek a vést k mylné diagnóze, která má negativní následky jak medicínské, tak i ekonomické. Průkaz infekčního agens je tedy jedním z rozhodujících faktorů pro cílenou léčbu. Je však nutné vzít na vědomí nejen určité časové zpoždění výsledků mikrobiologického vyšetření, ale i skutečnost, že v mnoha případech toto vyšetření není realizováno vůbec. Velmi často není základní mikrobiologické vyšetření provedeno u komunitních respiračních infekcí, přičemž výsledky mohou významně přispět ke stanovení bakteriálního původce a současně k cílené antibioterapii. Nasazení antibiotik pak závisí na osobních klinických zkušenostech ordinujícího lékaře a jeho znalostech o základních vlastnostech jednotlivých antimikrobních přípravků, včetně jejich farmakokinetiky. Tento léčebný postup je označován jako iniciální necílená antibiotická léčba.

Při cílené antimikrobní léčbě, která je podložena mikrobiologickou diagnózou (tedy stanovením bakteriálního původce a určením jeho citlivosti k antibiotikům), jsou terapeutické výsledky samozřejmě lepší než v případě necílené terapie. Cílená antibiotická léčba logicky nava-



Obr. 3.1 Obecný algoritmus léčebného postupu u bakteriálních onemocnění

zuje na iniciální necílenou a umožňuje racionalizovat terapeutický přístup na základě získaných laboratorních výsledků. Obecný algoritmus léčebného postupu bakteriálních onemocnění je uveden na obr. 3.1.

Při rozhodování, které antibiotikum použít, je nutné komplexně zvážit klinický stav pacienta. U těžkých infekcí s perakutním průběhem a v případě pacientů se sníženou imunitou je vhodnější použít antibiotika baktericidní, která zastavují růst, množení a v konečné fázi

■ **Tabulka 3.1** Přehled primárně baktericidních a bakteriostatických antibiotik

| Primárně baktericidní antibiotika | Primárně bakteriostatická antibiotika |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| peniciliny | chloramfenikol |
| cefalosporiny | tetracykliny |
| monobaktamy | makrolidy |
| karbapenemy | linkosamidy |
| aminoglykosidy | sulfonamidy |
| polypeptidy | |
| glykopeptidy | |
| nitroimidazoly | |
| fluorochinolony | |
| nitrofurantoin | |

infekční agens usmrcují. U lehčích či středně těžkých infekcí je možné volit léky bakteriostatické, které reverzibilně zastavují růst a množení infekčního agens. Je vhodné zdůraznit, že léčebný efekt po podání bakteriostatického antibiotika se dostavuje později než po podání baktericidního přípravku a tuto skutečnost je nutné vzít v úvahu při posuzování léčebného efektu. Rozdělení antimikrobních přípravků na primárně baktericidní a bakteriostatické uvádí tabulka 3.1.

Zásadní otázkou při antibiotické léčbě je eradikace bakteriálních patogenů. Především v případě lehčích a středně těžkých infekcí není bezpodmínečně nutné likvidovat pomocí antimikrobních léčiv všechny patogenní bakteriální buňky. Za dostačující efekt lze považovat likvidaci většiny patogenní bakteriální populace a umožnění příslušným mechanismům imunitního systému, aby se významněji podílely na vyléčení bakteriální infekce. Tento předpoklad je podstatou zkracování antibiotické léčby a současně může přispět k omezení vzniku a šíření bakteriální rezistence. Důležitým souvisejícím parametrem je dále vyšší pravděpodobnost aktivace imunitního systému a její následné přetrvávání, což může přispět k prevenci reinfekcí.

Po určení bakteriálního původce a stanovení jeho citlivosti k antibiotikům je vhodné přejít z iniciální necílené léčby na cílenou. V tom-

to případě má velký význam kvantitativní stanovení citlivosti bakterie pomocí minimálních inhibičních koncentrací testovaných antibiotik, které může přispět k volbě optimálního přípravku a jeho dávkování.

V rámci antibiotické léčby je úzká spolupráce mikrobiologů, farmakologů a klinických lékařů velmi přínosná. Mikrobiologové mohou aktivně zasahovat do řízení antibiotické politiky a racionální antibioterapie právě na základě znalosti frekvence bakteriálních patogenů a jejich rezistence v přesně vymezených epidemiologických jednotkách. Součástí antibiotické politiky je kontrola indikací a následných aplikací antibiotik, především v případě nemocničních zařízení a tzv. vázaných antimikrobních přípravků. Dále je nutné pečlivě zvážit interpretaci mikrobiologických kultivačních výsledků a sdělování citlivosti či rezistence bakterií k antibiotikům ošetřujícím lékařům. Správnost interpretace možné patogenní úlohy izolované bakterie a její citlivosti, včetně mechanismu event. rezistence, je z pohledu antimikrobní léčby vhodným způsobem spolupráce mezi mikrobiologem a klinickým lékařem, ze které může pacient významně profitovat.

Schémata praktické antibiotické léčby mají rovněž regionální charakter vycházející z frekvence bakteriálních patogenů a jejich rezistence k antimikrobním přípravkům v příslušné epidemiologické jednotce. Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím výběr nevhodnější léčby je vývoj bakteriální rezistence v souvislosti se selekčním tlakem antibiotik. Nedílnou součástí rozhodovacích postupů jsou dále místní zvyklosti a rovněž cena jednotlivých antimikrobních přípravků.

Přes skutečnost, že aplikace antibiotik je podmíněna lokálními zdroji informací, je nutné připomenout další, neméně důležitý zdroj dat, a to jsou obecně platné údaje o patogenezi bakteriálních infekcí a vlastnostech mikroorganismů, dále pak fakta o vlastnostech antibiotik (včetně jejich farmakokinetiky, vylučování, průniku do tkání atd.) a v neposlední řadě i výsledky surveillancie bakteriální rezistence v celostátním měřítku v případě bakterií s omezeným počtem rezistentních klonů (například penicilin-rezistentní pneumokoky). Jako příklad lze použít infekce vyvolané bakterií *Streptococcus pyogenes*, u nichž je lékem první volby vždy základní penicilin (fenoxymethylpenicilin) a jiná antibiotika, například makrolidy, jsou indikována pouze u pacientů s alergií na peniciliny.

REJSTRÍK

A

aciklovir 101, 102
Acinetobacter baumannii 14, 51, 67
Actinomyces sp. 110
 adenovirus 101
 amantadin 100, 101
 amikacin 14, 72, 80, 81, 82
 amoxicilin 14, 15, 42, 43, 47, 87, 88, 90, 91, 95
 amoxicilin/kys. klavulanová 14, 15, 62, 72, 87, 88, 90, 91, 95, 96, 97, 99
 AmpC 18, 33, 59
 amfotericin B 105, 106
 ampicilin 14, 15, 88, 95
 ampicilin/sulbaktam 14, 15, 62, 72, 87, 88, 90, 91, 95, 96, 97, 99
 anidulafungin 106
 antibiogram 119
 antibiotická léčba 10, 29, 63, 66, 82, 87, 124
 – baktericidní a bakteriostatická antibiotika 70
 – cílená 68
 – časování 76, 77
 – deeskalační 95, 96
 – délka 81
 – indikace 67
 – iniciální viz iniciální antibioterapie

– necílená 68
 – nežádoucí účinky 74
 – nová antibiotika 27, 31
 – rezistence viz bakteriální rezistence
 – sekvenční 72
 – zásady 64
 antimikrobní monoterapie 74
Arcanobacterium haemolyticum 35
Aspergillus sp. 104
 aspergilóza 105
 AUC 80
 AUC/MIC 79
 azithromycin 15, 42, 47, 72, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 95
 aztreonam/avibaktam 33

B

Bacillus anthracis 92
Bacteroides sp. 50, 62, 93, 96, 97
 bakteriální konjugace 17
 bakteriální mikroflóra 11, 28
 bakteriální rezistence 10, 12, 16, 17, 18, 21, 26, 27, 30, 48, 66, 70, 71, 75, 77, 83, 94, 96, 123
 baktericidní antibiotika 69
 bakteriostatická antibiotika 70
 BAL 128
 beta-laktamázy 115
 bioalterační účinky 75
Blastomyces dermatitidis 104
 blastomykóza 105

Bordetella pertussis 92
 breakpoint 122, 123
 bronchitida 34, 43, 89
 – chronická 89
 – exacerpace 43
 bronchoalveolární laváž 50, 126,
 128
Burkholderia cepacia komplex 14,
 15

C

Candida sp. 104
 cefaclor 72
 cefadroxil 72
 cefalexin 72
 cefazolin 14, 72
 cefepim 15
 cefixim 72
 cefotaxim 14, 15, 72, 88, 99, 115
 cefprozil 72
 ceftarolin 33
 ceftazidim 14, 15, 72, 95, 96, 97,
 99
 ceftazidim/avibaktam 33
 ceftobiprol-medocaril 33
 ceftolozan/tazobaktam 33
 ceftriaxon 14, 72
 cefuroxim 14, 72, 90, 91
 cefuroxim/axetil 72
 CFU/ml 50, 128, 129
 cidofovir 101, 102
 ciprofloxacin 15, 72, 91, 92, 95
Clostridium difficile 75
 C_{max}/MIC 79
Coccidioides immitis 104
Corynebacterium diphtheriae 92
 cotrimoxazol 14, 15, 72, 90, 91,
 92, 104, 106
Coxiella burnetii 40
 CTX-M 115
 cytomegalovirus 101

D

dalbavancin 33
 daptomycin 33
 dendrogram 26
 diagnostika
 – mykobakteriální infekce 128
 – mykotických pneumonií 104
 – nozokomiální pneumonie 128
 – pneumonie 50, 127
 difterie 92
 diluční mikrometoda 117, 121
 disková difuzní metoda 117
 doxycyklin 13, 42, 43, 81, 87, 88,
 90, 91

E

ELISA 114, 116
 endogenní infekce 12
 endotoxin 76
 endotracheální sekret 50
Enterobacter aerogenes 14, 15
Enterobacter cloacae 14, 15
Enterobacter sp. 97
 ertapenem 14, 15, 58, 62, 116
 erythromycin 36, 63
 ESBL 18, 27, 33, 59, 115
Escherichia coli 15, 21, 25, 28,
 50, 51, 59, 93, 97, 98, 110, 115
 E-test 117, 119
Eubacterium sp. 50, 62, 93, 97
 exogenní infekce 12
 extrachromozomální rezistence 17

F

farmakokinetické
 a farmakodynamické parametry
 ATB léčby 79
 faryngitida 34, 35, 83, 86, 98
 fenoxymethylpenicilin 36, 71,
 83, 92

fidaxomicin 76
flukonazol 105, 106
foscarnet 101, 103
Fusobacterium sp. 50, 62, 93,
96, 97

G

ganciklovir 101, 102, 103
garenoxacin 33
gatifloxacin 33, 78
gemifloxacin 33, 78
gentamicin 14, 55, 58, 72, 79, 80,
81, 82, 95, 97, 99
Gramovo barvení 107, 108

H

H1N1 100
H5N1 101
Haemophilus influenzae 15, 38,
40, 42, 43, 45, 47, 51, 82, 86,
87, 89, 90, 91, 98
hemokultura 126
Histoplasma capsulatum 104
histoplasmóza 105

Ch

Chlamydophila pneumoniae 14,
38, 39, 40, 43, 45, 51, 82, 86,
87, 88, 89, 90, 99, 117
Chlamydophila psittaci 14, 38, 40
chloramfenikol 63
chromozomální rezistence 17
chronická obstrukční plicní
nemoc 89

I

imipenem 14, 15, 18, 62, 72, 92,
95, 96, 97, 99, 116
imunoalterační účinky ATB 74, 75

imunochemické vyšetřovací
metody 107, 114, 116
infekce horních cest dýchacích 35,
83
inhibitory beta-laktamázy 115
iniciální antibioterapie 28, 29, 53,
55, 58, 62, 64, 67, 69, 77, 87,
94, 95, 96, 97, 108
itrakonazol 105, 106

K

kandidóza 106
kasprofungin 106
klarithromycin 15, 42, 47, 72, 86,
87, 88, 90, 91, 92, 95, 99
Klebsiella oxytoca 25
Klebsiella pneumoniae 14, 15, 18,
25, 38, 50, 51, 58, 59, 62, 93,
97, 98, 110, 115
klindamycin 15, 36, 62, 72, 92, 97
klonální šíření 25
kokcidioidomykóza 105
kolistin 14, 15, 95
kombinace antibiotik 73, 74
komunitní infekce horních cest
dýchacích 99
komunitní respirační infekce 82
koronavirus 101
kryptokokóza 105
krytý brush 130
kultivační metody 107, 110, 116,
127, 128, 131

L

Legionella pneumophila 40
Legionella sp. 37, 38, 114, 117, 128
léková forma 73
levofloxacin 15, 33, 78
linezolid 15, 33, 79
lopinavir 101, 102

M

MALDI-TOF 83, 113, 127
 meropenem 14, 15, 19, 58, 59, 62,
 72, 95, 96, 97, 99, 116
 metronidazol 62, 72, 76, 95, 97
 MIC 79, 80, 119, 120, 121, 122,
 123
 mikafungin 106
 mikroskopické metody 107, 128
 minimální inhibiční
 koncentrace 78, 123
 molekulárně-genetické metody 25,
 107, 114, 130
Moraxella catarrhalis 15, 38, 40,
 43, 45, 89, 90, 91
 morbidita 13, 29, 47, 48, 92
 mortalita 13, 29, 47, 48, 55, 63,
 92 viz též smrtnost
 moxifloxacin 15, 33, 72, 78, 88,
 99
 MPC 78
 MRSA 32
Mucoraceae 104
 mukormykóza 106
Mycobacterium tuberculosis 110
Mycoplasma pneumoniae 13, 14,
 37, 38, 40, 42, 43, 45, 51, 82,
 86, 87, 88, 89, 90, 99, 117
 mykotická agens pneumonií 104

N

nefrotoxicita 80, 81
Neisseria gonorrhoeae 35
Neisseria meningitidis 35
 nežádoucí účinky antibiotik 74,
 75, 80
Nocardia sp. 110
 nová antibiotika 31
 nozokomiální infekce 11, 47, 48,
 92

O

odběr klinického materiálu 125
 ofloxacin 15, 21, 72, 91, 95
 oritavacin 33
 oseltamivir 100, 101
 otitida 34, 43, 90, 98
 – chronická 91
 ototoxicita 81
 oxacilin 15, 51, 77

P

palivizumab 102
Paracoccidioides brasiliensis 104
 PBPs 19
 PCR 114, 115, 131
 pefloxacin 72
 penicilin 15, 36, 47, 86
 – krystalický 92
 – penicilin G 99
 pentamidin 106
Peptococcus sp. 50, 62, 93, 97
Peptostreptococcus sp. 50, 62,
 93, 97
 peramivir 100, 101
 pertusse 92
 piperacilin/tazobaktam 15, 23, 95,
 96, 97, 99
 PK/PD parametry 123
 plazomycin 33
 plicní absces 48, 62, 96, 108, 125
Pneumocystis jirovecii 104
 pneumocystóza 106
 pneumonie 11, 34, 36, 89, 101,
 114
 – adenovirová 102
 – aspirační 50, 95
 – cytomegalovirová 102
 – dětské 38
 – diagnostika 50
 – komunitní 36, 37, 38, 39, 86,

87, 88, 98, 99
 – legionelová 95
 – mykotická 104
 – nozokomiální 12, 13, 34, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 55, 58, 59, 65, 75, 77, 93, 94, 95, 98, 99, 116, 130
 – – časná 50, 93, 95, 99
 – – diagnostika 128
 – – klinická kritéria 50
 – – pozdní 52, 55, 93, 95, 99
 – pneumocystová 104
 – ventilátorová 11, 49, 66, 77
 – virová 100
Porphyromonas sp. 96, 97
 posakonazol 105, 106
Prevotella sp. 50, 62, 93, 97
 primární mikroflóra 11
 přirozená rezistence 13
 PSB 130
Pseudomonas aeruginosa 14, 15, 18, 25, 28, 50, 51, 52, 55, 58, 59, 62, 67, 72, 74, 91, 93, 95, 97, 98, 110, 116
 ptačí chřipka 101
 pulzní gelová elektroforéza 25

Q

quinupristin/dalfopristin 33

R

ramoplanin 33
 real-time PCR 115
 rekombinační procesy 17, 24
 respirační bakteriální infekce 34
 ribavirin 101, 102
 rifampicin 19, 72, 92, 95
 rimantadin 100, 101
 ritonavir 101, 102
 RSV 102

S

SARS 102
 sekundární mikroflóra 11
 sekvenční antibioterapie 73
 selekční tlak 18, 21, 25, 59, 66, 74
 sepse 13, 47, 49, 58, 75, 76, 98, 99, 116
 sérové koncentrace ATB 81
Serratia marcescens 14, 15
 sinusitida 34, 90, 98
 – chronická 91
 smrtnost 27, 47, 48, 49, 76, 77, 87, 98, 129
Sporothrix schenckii 104
 sporotrichóza 106
 sputum 126, 128
Staphylococcus aureus 15, 17, 38, 40, 50, 51, 59, 77, 93, 97, 98, 108, 110, 117
Stenotrophomonas maltophilia 14, 15, 51, 67
Streptococcus anginosus 89, 90
Streptococcus constellatus 89
Streptococcus intermedius 89, 90
Streptococcus milleri group 97
Streptococcus pneumoniae 15, 33, 37, 38, 40, 42, 43, 45, 47, 51, 78, 82, 86, 87, 89, 90, 91, 97, 98, 110, 113, 114, 126, 128
Streptococcus pyogenes 15, 21, 35, 36, 45, 47, 71, 82, 83, 86, 98, 110, 117
 streptomycin 63
 sulbaktam 95
 sultamicilin 72

T

tedizolid 33
 telavancin 33
 telithromycin 33