

ANTIBIOTICKÁ LÉČBA NOZOKOMIÁLNÍCH INFEKcí MOČOVÉHO TRAKTU

doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.¹, MUDr. Jindra Lochmannová jr.²

¹Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

²Interní klinika 2. LF UK, Praha

Většina nozokomiálních infekcí močového traktu je podmíněna katetrizací močového měchýře, přičemž velmi významným rizikovým faktorem je délka jejího trvání. Etiologicky se nejčastěji uplatňují kmeny *Escherichia coli* a enterokoky. Dále se na jejich vzniku podílejí kmeny *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.*, *Providencia sp.*, *Morganella sp.*, *Klebsiella sp.*, koagulaza-negativní stafylokoky a další species. K iniciální antibiotikoterapii nozokomiálních uroinfekcí jsou vhodné aminopeniciliny v kombinaci s aminoglykosidy nebo aminopeniciliny s inhibitory bakteriálních β -laktamáz. Je však nutné zdůraznit, že schémata iniciální antibiotické léčby mají zásadně regionální charakter, vycházející z frekvence bakteriálních patogenů na konkrétním nemocničním oddělení v definovaném časovém intervalu a z jejich rezistence k antimikrobním preparátům.

Klíčová slova: nozokomiální uroinfekce, antibiotická léčba.

ANTIBIOTIC THERAPY OF NOSOCOMIAL URINARY TRACT INFECTIONS

Nosocomial urinary tract infections are caused mostly by urethral catheterization and an important factor in this is its duration. The *Escherichia coli* and *Enterococcus sp.* strains are the most important aetiological agents. Furthermore, the *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.*, *Providencia sp.*, *Morganella sp.*, *Klebsiella sp.* and *Staphylococcus sp.* strains can play an aetiological role. Aminopenicillins combined with aminoglycosides or aminopenicillins with inhibitors of bacterial β -lactamases can be used as the drugs of first choice. It must be stressed that the regimens of antibiotic therapy used are influenced by the frequency of occurrence of the bacterial pathogens and their resistance to antibiotics in the given hospital department in a given period of time.

Key words: nosocomial urinary infections, antibiotic therapy.

Nozokomiální infekci (NI) lze definovat jako nákazu exogenního nebo endogenního původu, která vznikla v přičinné souvislosti s pobytem ve zdravotnické instituci (4). Za nozokomiální je považována nejen nákaza vzniklá v průběhu hospitalizace, ale i po jejím ukončení. Jedním ze základních znaků je etiologická role nemocničních kmenů, které se v řadě případů vyznačují vyšší rezistencí na antimikrobní preparáty i látky dezinfekční. NI jsou v současné době důležitou příčinou narůstající morbidit a mortality jak v rozvinutých, tak v rozvojových zemích. Haley et al. je uvádějí jako čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí po srdečních chorobách, nádorových onemocněních a cévních mozkových příhodách (2). Jejich socioekonomický dopad spočívá především ve vyšší mortalitě a prodloužení doby hospitalizace, kterou lze odhadnout o 1–4 dny u močových infekcí, 7–8 dnů u nákaz v místě operačního výkonu, 7–21 dní u sepsi a 7–30 dní u pneumonií (3). Dalším negativním dopadem je zvýšení nákladů spojených s hospitalizací a léčbou (12). V našich podmínkách zaznamenal Ševčík výskyt NI ve zdravotnických zařízeních v rozmezí od 3 do 10 %, ale například na jednotkách intenzivní péče se pohybuje ve výrazně vyšší frekvenci (23–45 %) (14).

Některé NI se sice neliší od infekcí způsobených stejnými bakteriemi v komunitní praxi, ale většinou jsou značně ovlivněny základním onemocněním, léčbou nebo chirurgickými výkony, kterým je pacient podroben během hospitalizace. Exogenní NI jsou způsobeny mikroorganismy od jiných pacientů, ošetřujícího personálu a osob na návštěvě, nebo z neživých rezervoárů nemocničního prostředí. Endogenní bakterie mají původ v mikroflóře postiženého pacienta. Mikroorganismy pocházející z exogenních nemocničních zdrojů jsou často multirezistentní a mohou před-

stavovat velmi vážný terapeutický problém. Při analýze výskytu multirezistentních gramnegativních bakteriálních kmenů ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNO) byla zjištěna jejich frekvence ve 4 % (698 kmenů) z celkového počtu 19 002 vyšetřených gramnegativních tyčinek. Nejčastěji se jednalo o kmeny *Pseudomonas aeruginosa* (30 %), *Acinetobacter baumannii* (15 %), *Enterobacter cloacae* (14 %) a *Klebsiella pneumoniae* (11 %) (7). Tyto výsledky jsou v částečné shodě se studií Sposiniho et al., kteří mezi 1 560 gramnegativními izoláty identifikovali 212 (14 %) polyrezistentních bakteriálních kmenů s následující frekvencí druhů: *Pseudomonas aeruginosa* (48 %), *Klebsiella pneumoniae* (33 %) a *Enterobacter cloacae* (17 %) (13).

Nozokomiálními infekcemi jsou postiženy nejčastěji (téměř v 80 %)

- respirační trakt
- močový trakt
- místo operačního výkonu
- krevní řečiště.

Dalších 5 % představují kožní infekce. U 85 % všech NI jsou identifikováni původci, přičemž v 85 % se jedná o aerobní a fakultativně anaerobní bakterie, v 7 % o kvasinky. Přibližně dvě třetiny NI jsou monomikrobiální, u 20 % je prokazována polymikrobiální etiologie. Podle výsledků evropské prevalence studie (European Prevalence of Infection in Intensive Care), popisující prevalenci a bakteriální etiologii NI na jednotkách intenzivní péče, byla tato prokázána u 21 % pacientů (15). Nejčastěji se jednalo o pneumonie (47 %), uroinfekce (18 %), infekce krevního řečiště (12 %) a v místě operačního výkonu (7 %). Jako bakteriální etiologická agens byly s nejvyšší frekvencí identifikovány

kmeny *Staphylococcus aureus*, enterobakterie (především *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, **koaguláza-negativní stafylokoky, enterokoky a kandidy**. Umělá plicní ventilace a katetrizace centrálního krevního oběhu byly nejvýznamnějšími podpůrnými faktory vzniku NI (15).

Z analýzy výskytu multirezistentních bakteriálních kmenů ve FNO vyplývá, že infekce močových cest (31 %), plic (24 %), operačních ran (15 %) a sepse (14 %) byly nejčastěji zjištěnými infekcemi, způsobenými těmito kmeny (7). Z uvedených údajů je zřejmý úzký vztah mezi multirezistentními bakteriemi a NI.

NI močových cest představují důležitou skupinu. Nejčastějším způsobem průniku bakterií do močového traktu je ascendentní cesta uretrou. Méně často se jedná o hematogenní rozsev, například při stafylokokových abscesech v ledvině nebo tuberkulóze ledvin (5, 10, 11). Většina NI močového traktu je podmíněna katetrizací močového měchýře, přičemž velmi významným rizikovým faktorem je délka jejího trvání. K nákaze většinou nedochází přes lumen katetru, ale mezi katetrem a stěnou uretry. Nejčastějšími etiologickými agens jsou kmeny *Escherichia coli* a enterokoky. Dále se mohou uplatnit kmeny *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Providencia sp.*, *Morganella sp.*, **koaguláza-negativní stafylokoky** a další species. Etiologicky se mohou v ně-

kterých případech zvažovat i kandidy. Infekce močového traktu jsou jednou z nejčastějších příčin bakteriemií, které následují po instrumentálních výkonech v infikované moči. Riziko může být sníženo adekvátní antibioterapií a používáním jednorázových vyšetřovacích pomůcek. Původ těchto infekcí je rovněž podmíněn epidemiologickou situací na jednotlivých nemocničních odděleních. Je proto důležité provádět kontinuální monitorování frekvence výskytu nejčastějších bakteriálních patogenů na konkrétních pracovištích a v definovaných časových intervalech, včetně sledování jejich rezistence k antimikrobním preparátům.

Zásady iniciální antibioterapie NI močového traktu

Důležitou součástí komplexní terapie pacientů s nozokomiální uroinfekcí je i včas zahájená antibiotická léčba. Z tohoto důvodu není možné čekat na výsledek mikrobiologického kultivačního vyšetření (6, 9). Přesto lze zvolit, na základě znalosti nejčastějších bakteriálních původců a jejich rezistence, optimální schéma iniciální antibioterapie. Současně je však velmi vhodné odebrat moč ke kultivaci ještě před zahájením aplikace antimikrobních preparátů. Dalším důležitým biologickým materiálem je krev k hemokultuře, kterou je nutné odebrat opakovaně (3–6×) v 30minutových intervalech. U nemocných s již aplikovanými antimikrobními preparáty je vhodné použít kultivační média

Tabulka 1. Frekvence bakteriálních druhů izolovaných v signifikantní kvantitě z moči pacientů s nozokomiální uroinfekcí ve FNO v období 1999–2000

Bakteriální druh	Absolutní počet	Relativní četnost (%)
<i>Escherichia coli</i>	804	23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	603	17
<i>Enterococcus faecalis</i>	322	9
koaguláza-negativní stafylokoky	283	8
<i>Candida sp.</i>	281	8
<i>Proteus mirabilis</i>	249	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	208	6
<i>Serratia marcescens</i>	161	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	128	3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	87	2
<i>Providencia rettgeri</i>	83	2
ostatní	362	10

s inhibitory antibiotik. U pacientů s intermitentní bakteriemií je nutné krev odebrat na začátku vzestupu teplotní křivky (popřípadě jednu hodinu před jejím začátkem) a dále v uvedených 30minutových intervalech (1, 6).

Schématu iniciální antibiotické léčby mají zásadně regionální charakter, vycházející z frekvence bakteriálních patogenů na konkrétním nemocničním oddělení v definovaném časovém intervalu a z jejich rezistence k antimikrobním preparátům (6). Tabulka 1 uvádí jako příklad frekvenci bakteriálních patogenů u pacientů s nozokomiální uroinfekcí ve FNO v období 1999–2000.

Z uvedených výsledků je zřejmé, že mezi bakteriálními druhy s nejvyšší frekvencí výskytu v moči pacientů s nozokomiální uroinfekcí patřily *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Enterococcus faecalis*. Je nutné zdůraznit, že u části koaguláza-negativních stafylokoků se pravděpodobně jednalo o kontaminaci. Problematikou otázkou byl rovněž význam zachytu kandid. Přítomnost kmenů *Candida sp.* v moči bývá často podmíněna pouhou kolonizací a nepředstavuje mykotickou uroinfekci. Tyto pacienty je však nutné sledovat a vyšetření opakovat. Při stoupajícím počtu kvasinkových buněk a nelepším se klinickým stavu (především za současné antibioterapie) je nutné aplikovat antimykotikum (flukonazol).

Dalším důležitým faktorem, ovlivňujícím výběr nejvhodnější léčby, je bakteriální rezistence a její vývoj v souvislosti se selekčním tlakem antibiotik. Například aplikace cefalosporinů III. generace, fluorochinolonů a karbapenemů je výrazněji spojena s vzestupem bakteriální rezistence v porovnání s kombinovanými aminopeniciliny (amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbactam) a aminoglykosidy (8). Nedílnou součástí rozhodovacích postupů jsou dále místní zvyklosti a rovněž cena jednotlivých antimikrobních preparátů.

Podstatnou součástí diagnostiky NI močových cest je bakteriologické vyšetření moče s kvantifikací mikrobiálního nálezu. Za normálních podmínek je močový trakt sterilní. Za signifikantní lze považovat nález kolonií v hodnotách 10^5 cfu/ml moče a vyšší při kultivaci středního proudu

moče. Při jednorázovém kultivačním výsledku je 80% pravděpodobnost, že se jedná o uroinfekci. Při opakovaném nálezu v této a vyšší kvantitě pak pravděpodobnost stoupá až na 96 % (5). Koncentrace 10^3 – 10^4 cfu/ml moče je většinou způsobena kontaminací, může být však významná například u chronických pyelonefritid vyvolaných enterokoky (1).

Antibiotická léčba nozokomiálních uroinfekcí

K iniciální antibioterapii nozokomiálních uroinfekcí jsou vhodné především *aminopeniciliny* (ampicilin) v kombinaci s *aminoglykosidy* (gentamicin, netilmicin, amikacin, isepamicin) nebo *aminopeniciliny s inhibitory bakteriálních β-laktamáz* (amoxicilin/kyselina klavulanová, ampicilin/sulbactam), které lze rovněž v případě potřeby kombinovat s aminoglykosidovými antibiotiky. Při podezření na etiologickou roli oxacilin-rezistentních stafylokoků je nutné použít *glykopeptidy* (vankomycin, teikoplanin) v případné kombinaci s aminoglykosidy (např. netilmicinem). Tyto multirezistentní bakteriální kmeny je nutné vzít v úvahu především při jejich předcházejícím kultivačním průkazu. Kmeny koaguláza-negativních stafylokoků se jako původci infekce uplatňují častěji u pacientů se zavedeným katetrem. Některé možnosti iniciální antibiotické léčby u pacientů s nozokomiální uroinfekcí jsou uvedeny v tabulce 2. Nejvhodnější léčebný režim by měl být vybrán s ohledem na frekvenci bakteriálních patogenů a jejich rezistenci k antimikrobním preparátům na konkrétním nemocničním oddělení v příslušném časovém období.

Po určení bakteriálního původce a stanovení jeho citlivosti k antibiotikům je vhodné přejít z iniciální (necílené) léčby na cílenou. V tomto případě má velký význam kvantitativní stanovení citlivosti bakterií pomocí minimální inhibiční koncentrace, která může přispět k volbě optimálního antibiotika a jeho dávkování.

Důležitou otázkou, která se v souvislosti s prevencí nozokomiálních uroinfekcí nabízí, je rovněž možnost preventivních výměn močových katetrů (např. v intervalech 10–14 dnů). Tento postup však zatím není přesně definován a měl by být diskutován všemi zainteresovanými odborníky. Dlouhodobá aplikace antibiotika k tzv. zajištění umělých materiálů (např. katetrů) je velmi diskutabilní a nejistá, naopak by měla být považována za rizikový faktor pro vznik NI.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem
MSM 151100002
a granty IGA MZ ČR NH/7305-3, NO/6851-3.

Tabulka 2. Iniciální antibioterapie nozokomiálních uroinfekcí

NI močových cest	Antibiotická léčba I. volby
Pacienti se zavedeným katetrem	gentamicin (netilmicin) + ampicilin
	amoxicilin/kys. klavulanová (ampicilin/sulbactam)
	gentamicin (netilmicin) + amoxicilin/kys. klavulanová (ampicilin/sulbactam)
	gentamicin (netilmicin) + piperacilin
Pacienti se zavedeným katetrem	výměna katetru
	amoxicilin/kys. klavulanová (ampicilin/sulbactam)
	gentamicin (netilmicin) + amoxicilin/kys. klavulanová (ampicilin/sulbactam)

Literatura

1. Duben J, Hausner O. Vyšetření při bakteriálních onemocněních. Avicenum 1986; 178 s.
2. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 159–167.
3. Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB, et al. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. *Am J Med* 1981; 70: 51–58.
4. Jindrák V. Nozokomiální infekce a současná medicína. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2000; 6: 166–171.
5. Johnson CC. Definitions, classification and clinical presentation of urinary tract infection. *Med Clin North Am* 1991; 75: 241–252.
6. Kolář M. Antibiotická léčba nozokomiálních infekcí. Triton 2000; 177 pp.
7. Kolář M, Hejnar P, Hájek V, Koukalová D. Charakteristika multirezistentních gramnegativních bakterií a jejich frekvence ve Fakultní nemocnici v Olomouci. *Bratisl Lek Listy* 1996; 97: 153–158.
8. Kolář M, Urbánek K, Láta T. Antibiotic selection pressure and development of bacterial resistance. *Intern J Antimicrob Agents* 2001; 17: 357–363.
9. Lochmann O. Stručný průvodce léčbou antibiotiky a chemoterapeutiky. BMS – Praha 1998; 234 s.
10. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Med Clin North Am* 1991; 75: 495–513.
11. Ronald AR, Patullo AL. The natural history of urinary tract infection in adults. *Med Clin North Am* 1991; 75: 299–312.
12. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med* 1994; 20 (Suppl. 4): 2–6.
13. Sposini T, Bastianini L, D'Alò F, Verducci N, Sbaraglia G. Antibiotic resistance in nosocomial Gram-negative strains. *Eur Bull Drug Res* 1993; 2: 87–90.
14. Ševčík P. Sepse v intenzivní péči. Osveta 1993; 157 s.
15. Vincent JL, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639–644.