

Obsah

Profylaktické podávání antibiotik v chirurgických oborech..... 1

PROFYLAKTICKÉ PODÁVÁNÍ ANTIBIOTIK V CHIRURGICKÝCH OBORECH

Profylaktickým podáváním antibiotik se myslí jejich preexpoziční aplikace za účelem minimalizace případných infekčních komplikací. Kromě chirurgických oborů a výkonů se principy profylaktického podávání antibiotik využívají například i v cestovní medicíně.

Profylaktické podávání antibiotik má snížit riziko:

- 1) rozvoje infekce v místě chirurgické rány
- 2) rozšíření a zanesení infekce na anatomicky odlišné místo v organismu pacienta (např. peritonitida v kolorektální chirurgii, mediastinitida v kardiouchirurgii, mozkový absces v neurochirurgii, aj.)
- 3) snížení morbidity a mortality
- 4) snížení nákladů spojených s řešením infekčních komplikací
- 5) snížení terapeutického používání antibiotik v pooperačním období.

V průběhu vývoje operačních technik i antibakteriálních přípravků se průběžně měnil názor na praktické podávání antibiotik v konkrétních klinických situacích. Dodnes se v některých rizikových chirurgických postupech lokální praxe liší. Nicméně některá doporučení se již opírají o jasná a publikovaná data – jedná se o evidence-based medicine^{1,2,3,4/}.

Účelem tohoto článku je vyzdvihnout důvody a principy profylaktického podávání antibiotik. Nejvhodnější proto bude si zkrátčeně popsat několik kroků vedoucích k rozvoji infekce spojené s chirurgickým zákrokem.

Sliznice i kůže jsou stále osídleny normální bakteriální flórou. Chirurgický výkon nejdříve vede k narušení přirozených bariér jako je právě kůže a sliznice, které jsou za fyziologických podmínek zároveň základní překážkou zabráňující šíření mikroorganismů. Současně dojde k porušení tkání. Porušení cév pak vede ke krvácení a sražení krve. Důsledkem je vytvoření ideálního kultivačního na živiny bohatého prostředí, které je svým složením velice blízké složení obohaceného krevního agaru. Za ideální teploty pro růst bakterií pak in vivo může probíhat to, co mikrobiologové pozorují in vitro – množení bakterií, produkce toxinů atd.^{5,8/}.

Celá filozofie profylaktického podávání antibiotik je založena na myšlence, která by se dala nazvat **princip neproniknutelnosti koagula**.

Antibakteriální přípravek se může do koagula prakticky dostat jen do okamžiku, kdy krev ještě není sražená. V okamžiku vytvoření krevní sraženiny je prostup antibiotika do koagula nemožný, respektive sporný. Proto byl v minulosti přístup k profylaktickému podávání antibiotik označován jako **princip chráněného koagula**. Tento název se používá do současnosti^{5,8/}.

Jak bude uvedeno níže, lze logicky odvodit základní ideje pro profylaktické podávání antibiotika.

- 1) Koncentrace antibakteriálního přípravku v séru (krvi) musí být maximální v momentu porušení bariéry a počátku krvácení. Antibiotikum musí mít adekvátní koncentraci v okamžiku potenciální kontaminace tkáně. Jen tak lze zabránit množení inokulovaných bakterií v místě rány.
- 2) Je sporné až zbytečné podávat antibiotikum v době, kdy je již vytvořené koagulum a farmakologický průnik do něj jen těžko ovlivní množení inokulovaných bakterií.

Podávání antibiotik nepřináší jen výhody, a proto je na tomto místě nezbytné zdůraznit, že každé podání antibakteriálního přípravku a neopodstatněné aplikace antibiotik již sebou přináší celou řadu nežádoucích účinků i rizik. Antibiotická profylaxe, jejíž pravidla se dnes opírají o výsledky klinických studií, musí v principu vždy brát na zřetel jak výhody plynoucí z přítomnosti antibiotika v místě chirurgické rány, tak rizika plynoucí z aplikace antibiotika. Zvláště je třeba se vyhnout nepodloženému preventivnímu podávání antibiotik v klinických situacích, u kterých nepřinášejí žádný benefit pro pacienta, např. umělá plicní ventilace, zavedení centrálního žilního přístupu atd.

Profylaxe není nutná u pacientů, kteří již dostávají antibiotika pokrývající očekávaná agens (např. z důvodů infekce na jiném anatomickém místě těla).

Volba konkrétních antibakteriálních přípravků musí^{5/}:

- 1) respektovat složení přirozeného mikrobiálního osídlení sliznic v místě chirurgické intervence. Zvolený přípravek musí mít ve svém spektru nejpravděpodobněji se vyskytující mikroorganismy;
- 2) respektovat mechanismus účinku i farmakokinetiku (zejména dostatečnou dostupnost v operačním poli, rychlý nástup

účinku, delší biologický poločas a nižší vazbu na plazmatické bílkoviny) zvoleného přípravku tak, aby bylo koagulum v anatomické části plánované operace nasyceno účinnou (ideálně baktericidní) koncentrací antibiotika. Měly by být preferovány optimálně dávkované baktericidní přípravky, aplikované vždy nitrožilně;

- 3) zohlednit případné nosičství některých virulentních bakterií, například MSSA a MRSA atd.;
- 4) preferovat přípravky s nejmenším rizikem nežádoucích účinků. Zvláště je třeba se vyhnout přípravkům s vysokou toxicitou a hlavně s vysokým selekčním tlakem. V této souvislosti je třeba si uvědomit, že v množství podaných antibiotik tvoří ta profylakticky aplikovaná v některých chirurgicky orientovaných nemocnicích významnou část, a selekční tlak na nemocniční kmeny je tak významný;
- 5) zohlednit alergickou anamnézu operovaného pacienta.

Načasování aplikace dávky profylaktického antibiotika i její případné opakování se musí řídit dále uvedenými požadavky^{2,3,5/}.

- 1) Respektovat farmakokinetiku (např. biologický poločas, průnik antibiotika a distribuční objem) a farmakodynamiku (C_{max} /MIC, T menší než MIC) zvoleného přípravku.
- 2) Zohlednit distribuční objem pacienta (stejnou dávku není možné paušálně podávat pacientům s rozdílnou tělesnou hmotností a složením těla).
- 3) Respektovat délku trvání operačního výkonu (tedy dobu trvání krvácení a tvorby koagula, které se může infikovat).
- 4) Při nálezu nečekaného infikovaného fokusu či při operačních komplikacích volit následnou antibiotickou léčbu nejlépe po konzultaci s ATB střediskem. Je nutné odebrat vzorky na mikrobiologické vyšetření tak, aby se iniciální empirická terapie mohla co nejdříve zaměřit na původce infekce – hovoříme pak o cílené antibiotické terapii a nikoliv o profylaxi.
- 5) U výkonů trvajících déle než 3 hodiny nutno zvažovat peroperační podání další dávky. Interval od úvodní aplikace se pohybuje mezi 2-4 hodinami v závislosti na biologickém poločasu zvoleného antibiotika. U některých látek, jejichž biologické poločasy překračují 3 hodiny (např. vankomycin, metronidazol nebo ciprofloxacín), nebo u pacientů s renální insuficiencí není peroperační aplikace další dávky nutná^{5/}.
- 6) Opakovat dávku při velkých krevních ztrátách – cca 1500 ml krve a více.
- 7) Nepřesahovat doporučenou délku trvání profylaxe.
- 8) Úvodní dávku podat v rozmezí 30-60 minut před incísi (většinou s úvodem do anestezie). Některá antibiotika musí však být kvůli svým farmakokinetickým vlastnostem podána s větším odstupem od výkonu (např. vankomycin nebo ciprofloxacín obvykle 120 minut)^{5/}.
- 9) Podání musí být provedeno nitrožilně.

Dlouhou dobu byla pro profylaktické antibiotické přípravky doporučována pravidelná rotace za účelem zabránění vzniku rezistence k těmto antibiotikům. Toto střídání přípravků již obecně není uplatňováno, protože některé práce prokázaly jeho neúčinnost. Je naopak nutná pravidelná monitorace účinnosti antibiotické profylaxe i výskytu nejčastějších bakteriálních kmenů na příslušném oddělení.

Dle takto získaných dat je možné přizpůsobovat profylaktické režimy na lokální úrovni.

Chirurgické výkony se dle míry a pravděpodobnosti kontaminace dělí na^{5/}:

- 1) čisté (není zánět, není narušení dutých orgánů, nejsou narušeny podmínky aseptiky)
- 2) čisté kontaminované (narušení dutých orgánů, bez viditelné kontaminace)
- 3) kontaminované (akutní zánět - ne hnis, viditelná kontaminace, otevřená rána operovaná do 4 hodin)
- 4) špinavé neboli znečištěné (hnis, již narušení dutých orgánů z předchozí operace, rána operována po více jak 4 hodinách).

O profylaktickém podávání antibiotik se v pravém slova smyslu hovoří pouze v případech operací čistých a čistých kontaminovaných. U ostatních dvou typů operací (kontaminovaných a znečištěných) se jedná o léčbu infekce, která je zprvu empirická a následně cílená dle výsledku kulturačního vyšetření. Z tohoto důvodu je nezbytné pooperačně odebrat vzorky na mikrobiologické vyšetření.

Ukončení antibiotické profylaxe závisí tedy na mnoha faktorech, jako je především volba konkrétního přípravku - viz níže. Dle posledních dat je ovšem naprosto jasný následující fakt: při čistých a čistých kontaminovaných operacích nepodávejte další dávku profylaktického antibakteriálního přípravku po uzavření incise na operačním sálu, a to i v případě přítomnosti drenů (síla doporučení IA – silně doporučováno, vysoká kvalita důkazů)^{9/}.

Nejčastější chyby v profylaktickém podávání antibiotik:

- 1) špatné načasování dávky
- 2) nedostatečná dávka
- 3) neopakování dávky u déle trvajících výkonů
- 4) neadekvátní prodloužení antibiotické profylaxe nad limit doporučený v doporučených postupech
- 5) aplikace profylaktického přípravku pacientovi, který má již z jiných indikací nasazenou antibakteriální léčbu, v jejímž spektru se nachází i očekávané kontaminující agens v místě plánovaného operačního výkonu
- 6) podávání antibiotik za účelem eradikace přechodného či trvalého nosičství MRSA, *Streptococcus pneumoniae* atd. V případě MRSA se pouze zamění beta-laktamové antibiotikum za přípravek s účinností na MRSA (např. vankomycin). Předoperačně lze lokální aplikací (např. intranasálně mupirocin) snížit počet bakterií MRSA u nosičů^{6,7/}.

Charakteristika nejčastěji profylakticky používaných antibakteriálních přípravků^{5,6,7,8/}

Beta-laktamová antibiotika – cefalosporiny

- 1) **Cefazolin** je základním profylaktickým antibiotikem pro čisté operace, kde je obava především ze streptokokových a stafylokokových infekcí - zdrojem je zde převážně kůže. Logicky působí jen na stafylokoky citlivé k oxacilinu. Nemá anaerobní účinnost. Nemá účinnost na enterokoky. Hlavní pole působnosti bude proto v ortopedii, vaskulární kardiologii a neurochirurgii.

Tabulka 1. Profylaktické podávání cefalosporinů

Název ATB	Dávka -dospělí s hmotností do 120 kg	Dávka - děti	Případná nutnost opakování dávky za:	Účinnost na:	Není účinný na:
Cefazolin	2 g	30 mg/kg	4 h	stafylokoky (MSSA), streptokoky	MRSA, MRSE, enterokoky, anaeroby, enterobakterie
Cefuroxim	1,5 g	50 mg/kg	4 h	stafylokoky (MSSA), streptokoky, gramnegativní střevní tyčky	MRSA, MRSE, enterokoky, anaeroby, enterobakterie

Vysvětlivky:

ATB – antibiotikum; MSSA – methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSE – methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*

Tabulka 2. Profylaktické podávání penicilinů

Název ATB	Dávka -dospělí s hmotností do 120 kg	Dávka - děti	Případná nutnost opakování dávky za:	Účinnost na:	Není účinný na:
Amoxicilin + kyselina klavulanová	1,2 g	50 mg/kg	2 h	stafylokoky (MSSA), streptokoky, enterokoky, anaeroby, enterobakterie	MRSA, MRSE, producenti ESBL a AmpC, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ampicilin + sulbaktam	3 g	50 mg/kg	2 h	stafylokoky (MSSA), streptokoky, enterokoky, anaeroby, enterobakterie	MRSA, MRSE, producenti ESBL a AmpC, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Vysvětlivky:

ATB – antibiotikum; MSSA – methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSE – methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; ESBL – extended spectrum beta-lactamases; AmpC – serinová beta-laktamáza chromozomálně či plazmidově vázaná, která hydrolyzuje prakticky totožné spektrum beta-laktamových antibiotik jako ESBL – tedy všechna vyjma karbapenemů.

- Cefuroxim** přidává oproti cefazolinu účinnost i na většinu komunitních (endogenních) gramnegativních střevních tyček při zachování protistafylokokového a protistreptokokového účinku. Stejně jako cefazolin nepůsobí na anaeroby a enterokoky. Používá se proto při operacích na gastrointestinálním traktu a v jeho okolí, kde je obava z kontaminace operačního pole střevní flórou (např. cévní výkony při otevření tělních dutin). Při možnosti anaerobní kontaminace je možno kombinovat s metronidazolem.
- Amoxicilin+kyselina klavulanová** – aminopenicilin s inhibitorem beta-laktamázy kromě stafylokoků, streptokoků a „komunitních“ gramnegativních tyček rozšiřuje svoje spektrum o enterokoky (hlavně *Enterococcus faecalis*) a anaerobní bakterie. Toto antimikrobiální spektrum ho předurčuje především pro použití v profylaxi operací na gastrointestinálním traktu včetně biliárního traktu. Není účinný na enterobakterie, které jsou producenty ESBL (extended spectrum beta-lactamases) či AmpC. Není účinný na *Pseudomonas aeruginosa*. Oproti cefalosporinům je nutné dávku opakovat při déle trvající operaci již za 2 hodiny.
- Ampicilin+sulbaktam** má prakticky totožné spektrum s amoxicilem+kyselinou klavulanovou. Je možné použít vyšší dávkování aminopenicilinu (viz tabulka 2) – lze proto očekávat výhodnější antibiotické vlastnosti. I zde je nutné opakovat dávku při déletrvající operaci již za 2 hodiny.

Beta-laktamová antibiotika – peniciliny a aminopeniciliny s inhibitory beta-laktamázy

- Oxacilin** je protistafylokokový penicilin, který působí i na streptokoky. Naopak je neúčinný na enterokoky, anaeroby a gramnegativní bakterie. Jeho spektrum účinku je tedy prakticky totožné s cefalotinem. V některých státech je v profylaxi používán, ale v ČR nemá pro tento účel schválenou indikaci.

Přípravky pro rozšíření antibakteriálního spektra pro kombinaci či jako alternativa při alergii na beta-laktamová antibiotika

Metronidazol – používá se v kombinaci pro posílení (rozšíření) účinnosti na anaerobní bakterie u výkonů, kde se předpokládá kontaminace operačního pole anaerobní florou – typicky při chirurgickém zákroku na gastrointestinálním traktu.

Vankomycin – má účinnost pouze na grampozitivní bakterie, je nefrotoxický. Používá se ve dvou případech:

1. prevence MRSA infekce u prokázané kolonizace pacienta
2. při alergii na beta-laktamová antibiotika.

Teikoplanin – má prakticky spektrum vankomycinu, ale není nefrotoxický. Při renální insuficienci je teoreticky použitelný jako alternativa vankomycinu.

Klindamycin – má účinnost na streptokoky, stafylokoky, anaeroby. Je pouze bakteriostatický. Používá se v případech alergie na beta-laktamová antibiotika. Při očekávané účasti gramnegativní flóry je nutno kombinovat s aminoglykosidem či ciprofloxacinem.

Klarithromycin - makrolidové antibiotikum, které má, co se potenciálního profylaktického použití týče, protistreptokokový a protistafylokokový účinek. Nelze reálně počítat s anaerobním účinkem. V porovnání s klindamycinem je jeho antimikrobiální účinek slabší a výskyt rezistence vyšší.

Gentamicin - má prakticky pouze gramnegativní účinnost. Lze počítat s jeho antistafylokokovým účinkem. Je nefrotoxický. Jednorázové podání je z hlediska toxicity i farmakokinetiky preferováno v urologii, kde jsou enterobakterie dominantním patogenem a je proto možné použít až na výjimky v monoterapii. Při alergii na beta-laktamová antibiotika je nutno jej u ostatních výkonů kombinovat dle typu a závažnosti operace s klindamycinem či metronidazolem.

Ciprofloxacín – má z hlediska profylaktického použití totožné indikace a zásady jako gentamicin. Není příliš nefrotoxický. Nicméně z hlediska selektivního tlaku (MRSA, *Clostridium difficile*) je to vysoce rizikové antibiotikum, proto by jeho použití mělo být zváženo až při nemožnosti podat jiné přípravky. Rozhodně nepatří do první linie.

Amikacin – je další aminoglykosidové antibiotikum, jeho podání se řídí stejnými zásadami jako u gentamicinu. Jeho teoretické podávání připadá v úvahu u pacientů kolonizovaných gentamicin-rezistentními mikroorganismy. Používat jen při souhlasu ATB střediska při prokázané rezistenci k základním antibiotikům.

Literatura

- 1) Hawn MT, Richman JS, Vick CC, Deierhoi RJ, Graham LA, Henderson WG, Itani KM. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. *JAMA Surg.* 2013 Jul;148(7):649-57. doi: 10.1001/jamasurg.2013.134.
- 2) Salkind AR, Rao KC. Antibiotic prophylaxis to prevent surgical site infections. *Am Fam Physician.* 2011 Mar 1;83(5):585-90.
- 3) Fonseca SN, Kunzle SR, Junqueira MJ, Nascimento RT, de Andrade JI, Levin AS. Implementing 1-dose antibiotic prophylaxis for prevention of surgical site infection. *Arch Surg.* 2006 Nov;141(11):1109-13; discussion 1114.
- 4) Bunn F, Jones DJ, Bell-Syer S. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD005360. doi: 10.1002/14651858.CD005360.pub3.
- 5) Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P a kol. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnicích. *Mladá fronta edice Aesculap* 2014.
- 6) Brown EM, Thomas P. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* isolates. *Lancet* 2002, 359 (9308):803.
- 7) Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* (2009) 63(5):849-861. Antibiotic prophylaxis in Surgery. UK guidelines July 2008 updated April 2014. www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf.
- 8) Votava M a kol. Lékařská mikrobiologie speciální. Neptun 2003.
- 9) Berrios-Torres S, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection 2017. *JAMA Surg* 2017 May 3. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

