

616—089—085.779.93—035

DŮLEŽITOST ZNALOSTI KINETIKY ANTIBIOTIK PRO CHIRURGA

Plk. MUDr. Josef ŠVÁB

chirurgické oddělení vojenské nemocnice v Českých Budějovicích
(náčelník plk. MUDr. Pitra Bedřich)

K 55. narozeninám plukovníka MUDr. B. Pitry

Citlivost bakterií na určité antibiotikum in vitro ještě neznamená léčebný úspěch při použití tohoto antibiotika v praxi. Lékař pracující u lůžka nemocného si při rozhodování o ordinaci antibiotika vždy musí odpovědět na několik základních otázek, mezi které patří: Zda předpokládané antibiotikum vůbec proniká do tkáně, kde se patologický proces odehrává, jakou hladinu v krvi i v tkáních je potřeba k optimálnímu účinku zajistit, jakou formu aplikace k tomu použít a v jakých časových intervalech.

Současný stav aplikace antibiotik je výsledkem určité šablonovitosti a spíše výjimečně se řídí závěry z odpovědí na uvedené otázky. Tato situace dala podnět k tomuto referátu, který má být poukazem na často opomíjené, ale pro výsledek léčby velmi důležité vlastnosti obvykle používaných antibiotik u chirurgicky nemocných.

Necitlivost mikroba na antibiotikum může být jen jedním z důvodů neúspěchu léčby. Tato příčina je dnes všeobecně známa, a proto se na ni nezapomíná. Dnešní častější příčinou neúspěšnosti léčby antibiotiky je skutečnost, že toto antibiotikum nevytvoří potřebně vysokou hladinu v bezprostředním životním prostředí patogenických mikroorganismů. Důvodem pro to může být, že volíme formu antibiotika, která není schopna vytvořit potřebnou hladinu v krvi. Ale ani dostatečná hladina v krvi neznamená vždy vytvoření potřebné hladiny v každé tkáni. A dosažená hladina v tkáni nemusí vždy vytvořit potřebnou účinnou hladinu ve vlastním infekčním ložisku. Účinná hladina antibiotik je ovlivňována nejen jejich vstřebáváním a odbouráváním či vylučováním, ale také vytvářením neúčinných konglomerátů antibiotik především s bílkovinami. Přitom každé antibiotikum a dokonce každá jeho forma má své zvláštnosti, svou vlastní kinetiku v lidském organismu. Při neznalosti těchto zásad se právě dnes nejčastěji dopouštíme chyby.

Považujeme za nutné poukázat na některé, a to jen na nejzásadnější vlastnosti v oblasti kinetiky nejčastěji používaných antibiotik.

Penicilin je na většině chirurgických oddělení podáván podle určité šablony. Dávkování i druh a formu použitého penicilínu je nutno vždy volit individuálně! Při ordinaci **krystalické formy** penicilínu si vždy musíme uvědomit, že účinné hladiny (0,03—1,0 Oj./ml) dosáhneme asi po 15 min. a netrvá ani 4 hodiny (po nitrosvalovém podání 40 000—100 000 j. draselné soli krystalického benzylpenicilínu). Zvýšením dávky dosáhneme zvýšení hladiny v uvedeném období, ale nedosáhneme zásadního prodloužení doby trvá-

ní účinné hladiny. Poněvadž penicilin může být při vysokých hladinách účinný i na bakterie necitlivé in vitro, považujeme některé případy za plně indikované pro podávání vysokých dávek krystalického penicilínu v krátkých časových intervalech. Rychlý pokles hladiny penicilínu je způsoben jeho vyloučením ledvinami (za 1 hod. se vyloučí 60—90 % podané dávky). Proto se hladina udržuje při oligurii a anurii.

Prokain — penicilin má zcela odlišnou kinetiku. Hladina penicilínu v krvi po nitrosvalové aplikaci 300 000 j. prokainpenicilínu dosahuje za 1 hodinu 1,0 j./ml a pak se pozvolna snižuje. Na konci šesté hodiny je asi 0,4 j./ml, na konci dvanácté hodiny 0,2 j./ml a ve čtyřadvacáté hodině ještě kolem 0,1 j./ml. Zvýšením dávky nelze výrazně zvýšit hladinu penicilínu v krvi, ale prodloužíme její trvání. Opakováním dávky v kratších intervalech (po 8 nebo 12 hodinách) lze dosáhnout kumulativního zvýšení hladiny penicilínu v krvi. Ale i tak hlavní námitkou proti prokainpenicilínu z terapeutického hlediska zůstává skutečnost, že hladina v krvi nepřestoupí zpravidla hodnotu 1,1 j./ml. (Modr, Heřmanský, Vlček.) Proto tato forma penicilínu není vždy vhodná.

Uvedené formy penicilínu nepronikají do některých tkání, např. do kostní dřeně, slinných, mléčných a potních žláz. Proto nemohou, jak to ostatně odpovídá našim zkušenostem, být účinné při osteomyelitidách, hidrosadenitidách, mastitidách apod., i když vyvolávající mikrob je na penicilin citlivý. Penicilin velmi málo proniká do svalové tkáně, myokardu, pankreatu, sleziny, nadledvinky. I při onemocnění těchto orgánů je vhodnější použít jiné antibiotikum. V plicích a kloubech vytváří přibližně 25%—30% hladinu, v žluči a peritoneu asi 50% hladinu proti hladině v krvi. Mozkomíšní bariéra snižuje hladinu penicilínu v likvoru proti hladině v krvi více než stonásobně. Proto při onemocnění těchto orgánů je nutno vytvářet hladinu penicilínu v krvi vždy patřičně vyšší. Další zvýšení je nutno uvážit podle stupně ohraničení zánětlivého procesu, který snižuje průnik penicilínu do ložiska 5krát—20krát. Snižování účinné hladiny v krvi i tkáních nastává také při časově odstupňovaných aplikacích penicilínu, neboť část penicilínu se stává reverzibilně inaktivní svou vazbou na bílkoviny krevní plazmy i bílkoviny tkáňové. Uvádí se, že za 20 hodin je to 50 % penicilínu.

Z toho vyplývá, že často nelze dosáhnout potřebných hladin penicilínu depotními nebo superdepotními formami a vůbec již ne perorálními formami penicilínu.

Indikace samotného **streptomycinu**, -druhého tzv. základního úzkospektrého antibiotika, se v posledních letech velmi omezily. Streptomycin do většiny tkání špatně proniká, v serózních dutinách dosahuje pouze 30–50 % proti hladině v krvi, a proto ještě netoxické dávkování obvykle nevytvoří v příslušných tkáních optimální inhibiční koncentraci. 50 % podaného streptomycinu se vyloučí nepoškozenými ledvinami během 24 hodin. Proto se dosud ještě někde používá při kolibacilární infekci urologických indikací, kde jsou ostatní antibiotika neúčinná. Velmi častý neúspěch této léčby je způsobován rychlým vznikem rezistence.

Poněkud jiná situace je při kombinaci **penicilínu a streptomycinu**. V této směsi se neuplatňuje prostá adice antimikrobiálních spekter penicilínu a streptomycinu, ale synergismus těchto antibiotik je tak výrazný, že při společném užití mají širší antimikrobiální účinek než tzv. širokospektrá antibiotika. Také vznik rezistence se v kombinaci výrazně snižuje.

Chloramfenikol má kromě některých nevýhod (rychlý pokles účinné hladiny po 6 hodinách po podání, možnost aplastické anémie, trombocytopenie, neutropenie, superinfekce stafylokoky i plísněmi, neuritidy periferní nebo neuritidy optiku apod.) proti ostatním obvykle širokospektrým antibiotikům četné výhody. Téměř úplně se vstřebává ze střeva, a to bez ohledu na velikost použité dávky. To znamená, že perorálním dávkováním lze ovlivnit výšku hladiny chloramfenikolu v krvi. Do tkání proniká výrazněji až při koncentraci v krvi kolem 10 mikrogramů na ml. I pak je hladina chloramfenikolu v tkáních nejvýše 50 % proti hladině v krvi. Střední účinná hladina chloramfenikolu je 5–10 mikrogramů na ml. Dávka 2 gr/24 h, rozdělená na čtyři dílčí dávky, způsobí výkyvy hladiny chloramfenikolu v krvi až na hodnoty 4–6 mikrogramů/ml, a to asi za 1–2 hodiny po podání dávky. Z toho je patrné, že často užívané dávkování je nepostačující. Při stejných dávkách lze zajistit mnohem vyšší hladiny parenterálními formami, nejlépe ve formě dlouhodobé kapénkové infúze.

V posledních letech se nejvíce ordinují širokospektrá antibiotika **tetracyklinové skupiny**. Všechna tři u nás vyráběná, tetracyklin (Tetracyklin Spofa), oxytetracyklin (Oxymykoin) a chlortetracyklin (Aureomykoin) mají některé společné vlastnosti. Mají zkříženou rezistenci, mají stejné protimikrobiální spektrum, proto se z hlediska mikrobiologa dají vzájemně zaměnit.

Všechna mají ve střevě při perorálním podání omezenou resorpční kapacitu. To znamená, že jednorázová dávka 250 mg se vstřebá téměř úplně, ale každé další zvýšení jednorázové dávky znamená geometrickou řadou se zvyšující nevstřebaný zbytek ve stolici. Ten je nejvyšší u chlortetracyklinu a nejnižší u tetracyklinu. Vstřebávání lze výrazně zvýšit přidáním organických kyselin (např. kyseliny citrónové ve 4násobném–5násobném nadbytku) nebo glukosaminu.

Tímto způsobem výrazně stoupají hladiny tetracyklinových antibiotik v krvi.

Všechna tetracyklinová antibiotika přetrvávají v krvi. Je to způsobeno jejich vazbou na bílkoviny plazmy, především na albumin. Po 24 hodinách je z chlortetracyklinu vázáno 40–70 %, z oxytetracyklinu 20 % a z tetracyklinu 24 %. Tato vazba je labilní, při poklesu koncentrace antibiotik v krvi se postupně uvolňuje. To znamená, že po 7denním–10denním podávání těchto antibiotik po jejich vysazení se může účinná hladina v krvi udržovat někdy až čtyři dny. Tedy opakováním dávky tetracyklinových antibiotik v určitých intervalech dochází ke kumulaci tohoto antibiotika v organismu. A naopak zvýšením jednotlivé dávky tetracyklinových antibiotik se jejich hladina v krvi spíše prodlouží, ale zvýší se jen o málo.

Do tkání pronikají tetracyklinová antibiotika velmi dobře. Do pleurálního, peritoneálního a synoviálního výpotku v 25–75 %, do mateřského mléka v 50 %. Výrazně se koncentrují ve žluči, kde vytvářejí přibližně 10krát vyšší koncentraci proti hladině v krvi. Významně pronikají do kostní dřeni, takže pro kumulaci v kostech plodu a možnost vzniku malformací jsou kontraindikována u těhotných žen a pro poruchy vývoje mléčného chrupu jsou relativně kontraindikována u nemluvňat.

Všechna se významně fixují v patologicky změněných tkáních (popáleninách, nádorech, ischemických tkáních, zánětech apod.). Tetracykliny mají tlumivý vliv na aktivitu pankreatické lipázy a amylázy alfa, z tohoto účinku vyplývá jejich použití při akutní nekróze pankreatu. Tento inhibující účinek lze zrušit přidáním kyseliny citrónové.

Uvedené farmakodynamické vlastnosti jsou pro každý druh tetracyklinového antibiotika různě odstupňovány. Pro tyto odlišné kinetické vlastnosti chlortetracyklinu, oxytetracyklinu a tetracyklinu výrazně se zmenšuje mikrobiologem doporučovaná možnost záměny.

Chlortetracyklin má neomezenější resorpční kapacitu ve střevě. Proto je nejlépe, alespoň v iničiálních obdobích, u chirurgických nemocných tohoto antibiotika použít v intravenózní formě. Nejvíce se váže na krevní bílkoviny. Proto nejlépe chrání parenchymatózní orgány a nejvíce se ukládá do ischemických a nekrotických tkání.

Oxytetracyklin je účinnější na gramnegativní mikroby. Z hlediska kinetiky je důležité jeho rychlé a intenzivní vylučování ledvinami. Zatímco chlortetracyklinu se vyloučí ledvinami za 96 hodin 18 %, oxytetracyklinu až 70 %.

Tetracyklin má nejodlišnější kinetiku. Jeho vstřebávání ze střeva je rychlejší, hladiny v krvi jsou vyšší, neboť resorpční kapacita střeva pro tetracyklin není tolik omezená. Lépe než ostatní antibiotika této řady proniká do tkání. Proniká i mozkomíšní bariérou, v likvoru nalézáme 3 až 10 % krevní hladiny, takže při vyšším dávkování můžeme vytvořit potřebnou inhibiční hladinu i v mozkové tkáni.

Z ostatních dříve nazývaných „vzácných“ antibiotik je v poslední době častěji používán **Erythromycin**. Zde nesmíme zapomínat, že se vylučuje převážně stolicí; ledvinami jen asi v 15 %. Proto není vhodný u infekcí močového traktu. Také neproniká do mozkové tkáně a likvoru. Naopak je vhodný při grampozitivních infekcích intestinálních a bronchopulmonálních, neboť má vysokou afinitu k plicní tkáni.

Uvedené základní znalosti v oblasti kinetiky široce užívaných antibiotik nám často zdůvodní náš neúspěch při jejich použití. Pozorné sledování účinku antibiotik při léčbě různě lokalizovaných zánětů nám dovoluje učinit ještě další důležité závěry.

Na chirurgickém oddělení vojenské nemocnice v Č. Budějovicích jsme sledovali výsledky léčby antibiotiky podle druhů antibiotik u jednotlivých skupin chirurgicky nemocných během pětiletého období (r. 1961–1965), kdy u nás dostávalo antibiotika 3053 pacientů. Tyto nemocné jsme rozdělili do skupin podle jednotlivých chorob.

Významnou skupinou chirurgických nemocných, kde dochází k širokému podávání antibiotik, jsou operovaní a traumatické stavy. U nás tato skupina přesahovala jen málo přes polovinu ze všech nemocných léčených antibiotiky. Z hlediska kinetiky antibiotik dochází u této skupiny k některým závadám, které způsobují buď úplný, nebo částečný neúspěch, projevující se mitigováním zánětlivého ložiska a pozdějšími tzv. „odloženými“ hnisavými komplikacemi.

Při preventivním podávání antibiotik k tzv. operačnímu výkonu „pod clonou“ je nutno podávat antibiotika před operací nejméně dva dny, neboť otázka jejich průniku do tkání není nikdy výsledkem krátkodobé nadměrné koncentrace v krvi. Ale na druhé straně krátkodobá nadměrná koncentrace antibiotika těsně před operací nebo na začátku operace přece jenom dokáže vytvořit někdy „dokonale chráněné koagulum“. Každá aplikace antibiotika až na konci operace nebo těsně po skončení operace je nevýhodná. Zabrání celkovým projevům infekce, ale v žádném případě nepronikne do operační rány, takže nevytváříme chráněné, ale „blokové“ koagulum, které bývá zdrojem hnisavých komplikací projevujících se často až po propuštění operovaného do domácího ošetřování.

Někdy se opomíjí Málkem zjištěná skutečnost, že v šokovém stavu dochází k inverzi vstřebávání nitrosovalové podaných krystaloidů ve prospěch koloidů. Pro nás to znamená, že v operačním období, u traumatických a šokových stavů nemáme podávat krystalické formy penicilínu, ale prokain-penicilín. Toto nedostatečné vstřebávání krystalické formy penicilínu ze svalu za šokových stavů odstraňuje jeho intravenózní podání. Způsob aplikace krystalického penicilínu v milionových dávkách v pomalé kapénkové infúzi je v současné době neobvyklejším způsobem léčby antibiotiky u operovaných v západních zemích. Podobně také širokospektrá

antibiotika je nutno u všech šokovaných stavů podávat jedinečně intravenózně.

K závažným chybám z hlediska kinetiky antibiotik dochází také při léčení urologických zánětů. Velmi často bývá chybný výběr antibiotika, neboť jen některé vytváří účinnou koncentraci v moči.

Nejvhodnější a neúčinnější antibiotikum je oxytetracyklin, avšak může poškodit nemocnou tkáň ledviny. Proto jej podáváme jen u těch infekcí močových cest, kde máme jistotu, že parenchym ledviny je nepoškozen, funkčně schopný. Také pokles krevního tlaku (v šoku, medikamentózní hypotenzi apod.) způsobuje pokles ledvinné činnosti, a proto pro možnost vzniku akutní blokády dolního nefronu považujeme podávání oxytetracyklinu za kontraindikované.

Jediné širokospektré antibiotikum, které není pro ledviny toxické, je chloramfenikol. Ale i zde se musíme vyvarovat velmi časté chyby, tj. jeho podávání. Chloramfenikol sice dosahuje v moči vysoké koncentrace, 90 % podané dávky chloramfenikolu se vyloučí ledvinami za 24 hodin, ale jen 7 % tohoto chloramfenikolu je aktivní, zbytek je neúčinný glukuronát.

Důležitost znalosti kinetiky antibiotik lze nejlépe ukázat na skupině primárních hnisavých zánětů kůže a podkoží chirurgického rázu. V pětiletém období u nás tuto skupinu tvořilo 743 nemocných. Bakteriální příčina těchto onemocnění přímo vyžaduje podávání antibiotik. Při zpětném hodnocení výsledků této léčby jsme došli k zajímavému zjištění, že úspěch léčby není vždy způsoben dobrou citlivostí patogenních mikrobu na podané antibiotikum, ale výsledek je často předurčen lokalizací zánětu.

Ze stafylokokových zánětů obličeje bylo za uvedené pětileté období léčeno pouze penicilínem s úspěchem 133 případů, ačkoli podle testování při kultivaci bylo v tomto období 80–90 % stafylokoků na penicilín necitlivých. Pouze u sedmi nemocných léčených penicilínem byla léčba neúspěšná. K tomu je nutno uvážit, že při lokalizaci v obličeji je chirurgický výkon obvykle minimální, a proto zde lze velmi dobře sledovat účinek antibiotik. U všech ostatních lokalizací je radikální chirurgické ošetření základní a antibiotika se na léčbě podílejí jen doplňkově.

Při akutních zánětech krku, paže, předloktí, dlaně, trupu a dolní končetiny se antibiotika podílela úspěšně na léčbě v 90–98 %, a to bez ohledu na druh použitého antibiotika. I zde jsme často zaznamenali nesoulad úspěchu léčby s necitlivostí mikroba na podávané antibiotikum. Téměř stejný stav je při léčbě panaritíí. U 60 případů léčených jenom penicilínem byl nalezen na penicilín necitlivý stafylokok, ale pouze v jednom případě jsme byli nuceni penicilín nahradit jiným antibiotikem. Zcela jiná je situace u ossárních panaritíí. Samotný streptomycin byl neúčinný ve všech případech, ačkoli citlivost na streptomycin vždy souhlasila. Použití at samotného penicilínu, nebo jeho kombinace se streptomycinem bylo neúspěšné u celé třetiny nemocných.

Mnohem horší výsledky nalézáme u axilárních hidrosadenitid. Náš 25%—30% úspěch při podávání penicilínu nebo kombinace penicilínu a streptomycinu lze vysvětlit chirurgickým zákrokem. Širokospektrá antibiotika sice rozšířila u této nemoci naše léčebné možnosti, ale i zde se setkáváme s 50% neúspěchem.

Z jednadsmadesáti případů chronické osteomyelitidy jsme zaznamenali prokazatelně kladný účinek antibiotik pouze u pěti pacientů, a to u dvou při použití tetracyklinu a u tří nemocných léčených erytromycinem. Zcela neúspěšný efekt byl při použití penicilínu, streptomycinu, jejich kombinace a chloramfenikolu, ačkoli před aplikací těchto antibiotik vždy předcházelo zjištění citlivosti vyvolávajících mikrobů a bylo v soulase s aplikovaným antibiotikem. K tomu je ještě nutno uvést, že zjišťování citlivosti bakterií na antibiotika bylo ověřováno pouze orientačně kvalitativním difúzním testem pomocí standardních disků.

Značnou závislost úspěchu léčby na druhu použitého antibiotika a na lokalizaci zánětu dokazuje také doba podávání antibiotika, která je pro každou lokalizaci typická. Délka léčby antibiotiky je vždy závislá na rychlosti, s jakou se dostaví jeho léčebný efekt. Např. u zánětů horní končetiny se prodlužuje tím více, čím periferněji je zánět uložen. U zánětů obličej se délka aplikace antibiotik pohybovala mezi 5—7 dny, u zánětů kůže a podkoží horních i dolních končetin mezi 6—9 dny, u ossárních panarití byla v průměru 9 dní a u chronických osteomyelitid od 10 dnů výše.

Z toho všeho vyplývá, že typ a charakter zánětu není dán jen druhem a citlivostí vyvolávajících patogenů a odolností organismu, stejnou zásadní úlohu má také lokalizace onemocnění. Proto při indikaci antibiotik musíme vždy také vzít v úvahu lokalizaci zánětu a druh postižené tkáně.

Souhrn

Na podkladě pětiletého sledování používání antibiotik v klinické praxi chirurgického oddělení upozorňujeme na nejčastější chyby a omyly při jejich používání. Většina těchto nedostatků je způsobena podceňováním základních zákonů kinetiky antibiotik v organismu. Současně uvádíme klinicky zjištěnou závislost úspěšné léčby antibiotikem na lokalizaci zánětu a druhu tkáně zachvácené zánětem.

Literatura

1. Enfinger, H.: Advantages, errors and hazards in the use of antibiotics surgery. *Med. Welt*, 1966, 50:2727—31. *Med. Welt*, 1966, 51:2779—84.
2. Hawiger, J., Jeljaszewicz, J.: Leczenie antybiotykami: błędy i propozycje. *Pol. Tyg. Lek.*, 22, 1967, 22:839—42.
3. Hejzlar, M.: Korelace hladin některých antibiotik v moči a krvi. Ústní sdělení — přednáška Purk. spol. 5. 12. 1967.
4. MacIntosh, O. C.: Defining „Hospital Infections“, *Postgraduate Medicine*, 42, 1967, 5:119—123.
5. Málek, P.: Antibiotika v chirurgii. Praha, SZdN 1958.
6. Málek, P.: Chráněné koagulum, Praha, SZdN 1953.
7. Málek, P., Kolc, J., Žák: Distribuce tetracyklinových antibiotik v organismu za šokových stavů, *Rozhl. chir.*, 42, 1963, 3:187—90.
8. Málek, P., Rokos, J., Kojecký, Z. et al.: Zvláštní postavení tetracyklinových antibiotik v prevenci a léčení akutních pankreatitid. *Rozhl. chir.*, 42, 1963, 3:174—80.
9. Málek, P.: Tetracyklinová antibiotika v organismu, Praha, ČSAV 1962.
10. Martin, W. J., Wellman, W. E.: Clinically Useful Antimicrobial Agents. *Postgrad. Med.*, 42, 1967, 5:350—446.
11. Modr, Z.: Význam určování hladin antibiotik v krvi. Ústní sdělení — přednáška Purk. spol. 5. 12. 1967.
12. Modr, Z., Heřmanský, M., Vlček, V.: Antibiotika a jejich lékové formy, Praha, SZdN 1964.
13. Napierala, M.: Badanie bakteriologiczne ran operacyjnych w rozny czas po zabiegu. *Pol. Przegl. chir.*, 39, 1967, 1:26—29.
14. Schück, O.: Měření distribučního prostoru. Ústní sdělení, předn. Purk. spol. 5. 12. 1967.
15. Šmahel, O.: Základní problémy studia antibiotik. Ústní sdělení, předn. Purk. spol. 5. 12. 1967.
16. Šváb, J.: Některé škodlivé komplikace způsobené nadměrným podáváním antibiotik. *Prakt. lékař.*, v tisku.
17. Výmola, F., Hejzlar M.: K otázce zjišťování citlivosti bakterií na antibiotika in vitro, *Rozhl. chir.*, 42, 1963, 3:203—4.

Dne 18. února 1969 nečekaně opustil řady vojenských lékařů jejich dlouholetý příslušník podplukovník MUDr. Richard Švehla.

V jeho osobě ztrácí vojenská zdravotnická služba pracovníka širokého odborného rozhledu, bohatých zkušeností a vynikajícího intelektu. Od samého zrodu sjednoceného socialistického zdravotnictví pracoval mezi jeho průkopníky, delší dobu i v zahraničí.

V poslední době pracoval na zdravotnické správě MNO ve funkci tajemníka lékařské sekce vědecké rady MNO.

Čest jeho památce!