

## TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 50. 482–487. 2006.

### Az antimikróbás terápia alapelvei

*Dr. Ludwig Endre*

A gyógyszerterápia fejlődése minden szakterületen imponáló, azonban ez a fejlődés nemcsak az újabb molekulák és újabb hatásmechanizmusú hatóanyagok megjelenését jelenti, hanem a gyógyszeralkalmazás módjának és szemléleti megközelítésének változását is. Ez természetesen vonatkozik az antimikróbás terápiára is. A most induló sorozat első közleményeként az antimikróbás terápia modern alapelveiről kívánunk áttekintést nyújtani, ezen belül az antibakteriális terápia tárgyalására szorítkozunk.

#### *Az antibiotikum-választás szempontjai*

Az antimikróbás terápia alapvetően eltér az összes többi gyógyszeres terápiától, ugyanis az egyetlen valóban oki terápiát jelenti, elpusztítja a betegséget kiváltó kórokozót. Ezt a lehetőséget a mikróbák humán sejtektől eltérő biológiai tulajdonságai adják, az antimikróbás szerek alkalmazása a szelektív toxicitás elvének alapul (*Paul Erlich, Karl Domagk*). Az antimikróbás hatású gyógyszerek farmakodinámiás hatása tehát környezetünk természetes és integráns részét képező élőlények ellen irányul, amelyek igen fejlett adaptációs képességgel rendelkeznek. A különböző betegségeket kiváltó mikróbák struktúrája, virulenciája, spektruma és gyógyszerérzékenysége – térben is időben – folyamatosan változik.

Ezekből a sajátosságokból következik, hogy az antibiotikum-terápia során sokkal több szempontot kell figyelembe venni, mint a többi gyógyszer esetében, így például az antibiotikum hatásspektrumát, beleértve a természetes és az állandóan változó szerzett rezisztenciát, az infekció helyét és a megfelelően magas antibiotikum-koncentráció elérhetőségét, vagy az egyes antibiotikum csoportok farmakodinámiás hatásának jellegzetességeit. A következőkben a legfontosabb szempontokat emeljük csak ki.

#### *Baktericid vagy bakteriosztatikus hatás*

A baktericid antibiotikum elpusztítja a kórokozót, a bakteriosztatikus csak szaporodásában gátolja és a kórokozót a szervezet védekező mechanizmusa semmisíti meg. Olyan klinikai szituációkban, amelyekben a szervezet csökkent védekezőképességűnek tekinthető, a kórkép különösen súlyos (pl. szepszis), vagy az infekció az antibiotikum számára nehezen hozzáférhető (központi idegrendszer, endocarditises vegetatio), akkor baktericid hatású antibiotikumot célszerű választani.

A gyakorlatban a választást egyszerűsíti, hogy a súlyos kórképek kezelésében használt antimikróbás szerek, így a béta-laktámok, aminoglikozidok, fluorokinolonok baktericid hatásúak.

#### *Hatásspektrum*

Az antibiotikumok a baktériumok szűkebb vagy tágabb körével szemben hatékonyak. Eszerint megkülönböztethetünk keskeny (pl. penicillin G) illetve széles spektrumú antibiotikumot (pl. III. generációs kefalosporin). A megkülönböztetés nem jelent hatékonyságbeli minősítést, azonban meghatározza az antibiotikum klinikai alkalmazhatóságát.

Ha a kórokozók széles köre jön szóba (pl. ismeretlen eredetű szepszis), vagy a kórkép tudottan polimikróbás (pl. sebészi peritonitis), előnyösebb szélesspektrumú antibiotikum alkalmazása. Ismert kórokozó esetén ezzel szemben a lehető legszűkebb spektrumú antibiotikum alkalmazása célszerű (pl. staphylococcus esetében oxacillin vagy vankomicin), hisz az antibiotikum más baktériumra gyakorolt hatása nem jelent előnyt, inkább hátrányos a normál baktériumflóra megzavarása miatt.

Az antibiotikumok hatásspektrumát jelentősen szűkítheti a kialakuló bakteriális rezisztencia, amit az antibiotikum-választásnál figyelembe kell venni, hisz antibiotikumaink klinikai értéke az aktuális rezisztencia helyzettől függ [7, 9].

#### *Szöveti penetráció és elérhető koncentráció*

Az antibiotikumok fizikokémiai tulajdonságaik szerint oszlanak meg a szervezet szöveteiben és folyadéktartányaiban. A lipoid-oldékonyak vagy kisebb molekulatömegűek könnyebben jutnak át a lipoid membránokon (pl. doxiciklin), a vízóldékonyak megoszlása rosszabb (aminoglikozidok). Kevés antibiotikum jut be megfelelő koncentrációban a liquorba, csontba, prosztatába, endocarditises vegetatióba, emiatt az itt zajló infekciók antibiotikus kezelése komoly problémát okozhat. Miután az antibakteriális hatás attól függ, hogy tudjuk-e biztosítani a kórokozó MIC értékét meghaladó antibiotikum-koncentrációt az infekció helyén, a gyógyszer diffúziós tulajdonságainak ismerete meghatározó fontosságú a gyógyszerválasztás során.

Az antibiotikumok megoszlásával kapcsolatosan fontos annak ismerete is, hogy mely csoportok képviselői érnek el megfelelően magas koncentrációt a neutrophilek és macrophagok intracelluláris terében. A mindennapi gyakorlatban is fontos kórokozók közül

pl. a chlamydiák, legionellák obligát, a salmonellák, staphylococcusok fakultatív intracelluláris patogének. Az obligát intracelluláris kórokozókkal szemben azok az antibiotikumok, amelyek nem jutnak be a sejtekbe, pl. béta-laktámok, aminoglikozidok, alig vagy egyáltalán nem hatékonyak *in vivo*.

Csökken az antibiotikumok koncentrációja minden olyan szövetben, amelynek vérátáramlása rossz, hypoxiás, és alig jutnak be az antibiotikumok a tályogűrbe. Csak kisebb koncentrációban érik el az antibiotikumok a műanyag protéziseken megtelepedő baktériumokat, miután azok maguk körül védőburkot, ún. glycocalixot képeznek, amin keresztül az antibiotikumok penetrációja akadályozott.

Természetes, hogy egy antibiotikum szérumszintje, illetve szöveti koncentrációját a gyógyszer fizikokémiai tulajdonságain és a helyi penetrációs viszonyokon túlmenően az is befolyásolja, hogy milyen dózisban adjuk. Az antibiotikumok számára nehezen elérhető helyeken kialakuló infekciókat csak nagy dózisú gyógyszerrel lehet kezelni. A központi idegrendszerbe csak kevés gyógyszer jut be, de ezekből is az átlagosnál nagyobb dózisa van szükség, hogy a kórokozó MIC-ét legalább 6–8-szorosan meghaladó koncentrációt elérjük, amit a meningitis sikeres kezeléséhez szükségesnek tartunk. A gyulladt meninxeken keresztül jobb az antibiotikumok penetrációja, de pl. a penicillin G-ből így is több tízmillió egység/nap dózisa van szükség.

Kevés antibiotikum szívódik fel a gastrointestinalis traktusból olyan mértékben, hogy súlyos infekciók kezelésekor a megfelelően magas szöveti koncentrációt elérjük. Ilyen esetekben általában parenterális, elsősorban intravénás kezelésre kényszerülünk. A parenterális kezelést indokolhatja, hogy a beteg hány, súlyosan dekompenzált, egyszóval az antibiotikum felszívódása a béltraktusból bizonytalan. Alapelv, hogy csak akkor adjunk per os antibiotikumot, ha biztosítva látjuk a gyors, a gyógyszertől elvárható teljes felszívódást. Az ún. mélyen ülő infekciók, pl. endocarditis kezelésekor olyan nagy dózisú antibiotikumra van szükség, ami csak parenterálisan vihető be.

Az antibiotikumok lokális alkalmazása (sebfeletlen stb.) csak látszólagosan biztosít magas koncentrációt, a kórokozókhoz az antibiotikum csak alig vagy nem jut el. Emiatt a szemészeti és néhány gyári, lokális felhasználásra készült antibiotikum preparátumon (pl. gentamicin lánc) kívül az antibiotikumok lokális adagolása teljesen visszaszorult (a sebbe, testüregbe „locsolt” antibiotikum alkalmazásával kapcsolatban csak ellenérvek vannak).

#### *Farmakokinetikai változások patológiás állapotokban és időskorban*

Az antibiotikumok többsége változatlan formában, vagy csak részben metabolizálódva a vesén ke-

resztül ürül ki. Ennek megfelelően a vesefunkció csökkenése akár betegség, akár időskor következménye, az antibiotikumok eliminációjának elhúzódsához vezet. Ennek ismerete a potenciálisan toxikus, kis terápiás indexű antibiotikumok, pl. aminoglikozidok, vankomicin esetében különösen fontos, miután szokásos dózírozásuk a gyógyszerek kumulációjához és toxikus mellékhatások kialakulásához vezet. A béta-laktámok esetében ugyanez a jelenség kisebb jelentőségű, hisz terápiás tartományuk széles, és dózisfüggő mellékhatásoktól, extrém esetektől eltekintve, nem kell tartani.

Fontos figyelembe venni, hogy az életkor előrehaladtával a glomerulus filtráció csökkenését nem kíséri a szérumszint kreatinin koncentráció emelkedése. Időskorban a gyógyszerdózírozást nem lehet csak a szérumszint kreatinin koncentrációjára alapozni.

A májon át kevesebb antibiotikum választódik ki és nincs olyan szoros összefüggés a májfunkció csökkenése és az egyes gyógyszerek eliminációjának elhúzódsága között, mint a vese esetében. Vizsgálatok szerint csak előrehaladott stádiumban levő májbetegségben, dekompenzált cirrhosisban kell egyes antibiotikumok lassabb kiürülésével számolni.

#### *Mellékhatások*

Az antibiotikumok viszonylag kevés mellékhatással rendelkeznek, hisz farmakodinámiai hatásuk – a szelektív toxicitás elvén alapulva – a mikrobákra és nem a humán sejtekre irányul. A mellékhatások, kevés kivétellel (aminoglikozidok, vankomicin) nem dózisfüggőek. Fellelphetnek allergiás reakciók, gastrointestinalis panaszok. Ezek meghatározó többsége enyhe, a súlyos mellékhatások kifejezetten ritkák. A mindennapi gyakorlatban leginkább az aminoglikozidok és a vankomicin potenciális nephro- illetve ototoxicitása okoz problémát, de megfelelő dózírozással nagyrészt ezek is elkerülhetők.

*A mellékhatásokat mindig a kockázat/haszon elve alapján kell mérlegelni.* Nyilván vállalni kell az aminoglikozidok potenciális toxicitásának veszélyét pseudomonas szepszis kezelésekor. Ugyanakkor a beteg felesleges veszélyeztetését jelenti, ha banális, pl. nem-komplikált cystitis kezelésére aminoglikozidot választunk más csoportba tartozó, kevésbé toxikus, de a kórképben ugyanolyan hatékony antibiotikum helyett.

#### *Terhesség*

Az antibiotikumok többsége átjut a placentán. Edigi ismereteink szerint a penicillinek, kefalosporinok, makrolidek biztosan nem veszélyeztetik a magzatot, ezek a terhesek infekcióinak kezelésében választandó antibiotikumok. Az aminoglikozidok, fluorokinolonok,

tetraciklinek, szulfonamidok adása terhesekben kerülendő, alkalmazásukra csak az anya életét veszélyeztető és kevésbé ártalmas antibiotikummal nem kezelhető infekcióban kerülhet sor, alapos mérlegelés után.

Megjegyzendő, hogy a terhesség utolsó trimeszterében a megnövekedett víztér és gyorsult gyógyszer-elimináció miatt a szokásos dózisokkal az egyébként vártnál alacsonyabb antibiotikum-koncentrációt érünk csak el. Sajnálatos módon csak kevés vizsgálati adat áll rendelkezésre, de például azt tudjuk, hogy szülés előtt álló terhesek kezelésekor, különösen súlyos infekciókban, hozzávetőlegesen 30%-kal nagyobb béta-laktám dózisra van szükség.

#### *A beteg infekciójának és általános állapotának (alapbetegségének) súlyossága*

Az antibiotikumot és annak dózisát úgy kell megválasztani, hogy az arányban legyen az infekció súlyosságával és a beteg általános állapotával, alapbetegségeivel, összességében a beteg veszélyeztetettségének mértékével.

Az előbb felsorolt szempontok mindegyikét figyelembe kell venni, de úgy, hogy az a beteg számára az optimális esélyt adja a gyógyuláshoz. Az antibiotikum-választást empirikus terápiában a beteg veszélyeztetettségi fokától kell függővé tenni, célzott kezeléskor az *in vitro* hatékony antibiotikumok közül pedig azt kell választani, ami az adott klinikai szituációban a legkedvezőbb.

Megfelelő választás az előbbieken felsorolt tulajdonságok és szempontok alapos ismerete nélkül elképzelhetetlen.

#### **Antibiotikum dozírozás**

Az antibakteriális hatás szempontjából meghatározó, hogy tudunk-e a kórokozó MIC értékét meghaladó koncentrációt biztosítani az infekció helyén. Ennél alacsonyabb antibiotikum-koncentrációnak is van hatása a baktériumra – ami elegendő lehet jó immunitású betegben –, de „ölő” hatást csak a MIC feletti koncentrációval biztosíthatunk. A MIC alatti antibiotikum-koncentráció nem elhanyagolható veszélye az is, hogy a heterogén antibiotikum-érzékenységű baktérium-populációból elpusztítja az érzékenyeket, ami a kevésbé érzékenyek, illetve rezisztensek túlnövekedéséhez vezet.

Az elmúlt másfél évtized során jelentős mértékben gyarapodott tudásunk az antibiotikumok antibakteriális hatásáról, ami nemcsak elméleti jelentőségű, hanem klinikai konzekvenciákkal is jár. Kiderült ugyanis, hogy a betegek gyógyulási esélyeit, a bakteriális rezisztencia kialakulásának valószínűségét alapvetően befolyásolja az alkalmazott antibiotikum dózisa és adagolási módja.

#### *A farmakokinetikai/farmakodinámiás (pk/pd) szemlélet*

A dozírozás és hatékonyság összefüggésének elemzéséhez szükséges farmakokinetikai és farmakodinámiás paraméterek a következők.

##### *Farmakokinetikai paraméterek:*

- *csúscskonzentráció* ( $C_{\max}$ ): a gyógyszer beadása után mérhető legmagasabb koncentráció a szérumban;
- *minimum koncentráció* ( $C_{\min}$ ): az esedékes következő dózis beadása előtt mérhető koncentráció a szérumban;
- *felezési idő* ( $t_{1/2}$ ): az az időtartam, amely alatt a gyógyszer koncentrációja a szérumban felére csökken;
- *görbe alatti terület* (area under curve, AUC): a gyógyszer szérumkoncentráció görbe és az időtengely által bezárt terület nagysága;
- *görbe alatti terület 24 óra alatt* ( $AUC_{24}$ ): AUC a szokásos dozírozás mellett 24 órára vonatkoztatva.

##### *Farmakodinámiás paraméterek:*

- *minimális gátló koncentráció* (MIC): egy antibiotikum azon legkisebb koncentrációja, amely *in vitro* még gátolja a vizsgált baktérium szaporodását;
- *posztantibiotikum effektus* (PAE): az az időtartam, amely *in vitro* körülmények között szükséges ahhoz, hogy meghatározott ideig tartó antibiotikum expozíció után a baktériumok szaporodása újrainduljon.

Az antibiotikumok hatékonyságának megértését a farmakokinetikai és farmakodinámiás sajátosságok összevetése, együttes értelmezése tette lehetővé. Az új megközelítést *farmakokinetikai/farmakodinámiás szemléletnek* (pk/pd) nevezik, utalva arra, hogy az antibiotikumok antibakteriális hatását a kinetikai és dinámiás paraméterekkel jelzett tulajdonságok egymás közti viszonya határozza meg [2].

Az *in vitro* és állatkísérletek, valamint a humán megfigyelések alapján alakult ki az a néhány paraméter, amellyel az antibiotikumok antibakteriális hatását leginkább jellemezni lehet.

##### *A legfontosabb pk/pd paraméterek:*

- $AUC/MIC$  (AUC): a görbe alatti terület és a baktérium MIC-ének hányadosa;
- $AUC_{24}/MIC$  ( $AUC_{24}$ ): a 24 órára vonatkoztatott AUC és a baktérium MIC-ének hányadosa;
- $C_{\max}/MIC$ : az antibiotikum csúscskonzentráció és a baktérium MIC-ének hányadosa;
- $T_{>MIC}$ : az az időtartam, ameddig az antibiotikum szérumkoncentrációja meghaladja a baktérium MIC-ét. Legtöbbször az adagolási időköz százalékában adják meg ( $T\%_{>MIC}$ ).

Az antibiotikum-csoportok kinetikai/dinámiás tulajdonságait az **I. táblázat** foglalja össze. A fontosabb antibiotikum-csoportok jellemzésével, illetve az ezek-

I. táblázat

**Antibiotikumok farmakodinámiás hatásának jellemzői**

|                               |                |
|-------------------------------|----------------|
| béta-laktámok                 | $T_{>MIC}$     |
| aminoglikozidok               | $C_{max}/MIC$  |
| fluorokinolonok               | $AUC_{24}/MIC$ |
| glycopeptidek (vankomicin)    | $T_{>MIC}$     |
| makrolidek (eritromicin stb.) | $T_{>MIC}$     |
| klindamicin                   | $T_{>MIC}$     |
| azitromicin                   | $AUC/MIC$      |

ből származó klinikai következményekkel részletesebben foglalkozunk.

*Béta-laktámok*

A béta-laktám antibiotikumok (penicillinek, kefalosporinok, karbapenemek) a baktérium sejtfalszintézisének gátlásával érik el antibakteriális hatásukat. A leggyorsabb baktériumölő hatással a karbapenemek rendelkeznek, majd a penicillinek, végül a kefalosporinok következnek. A baktériumölő hatás a MIC-et 2–4-szeresen meghaladó antibiotikum-koncentrációnál már gyakorlatilag teljes, és további koncentrációemelés nem növeli érdemlegesen az antibakteriális hatást [10].

A béta-laktám antibiotikumok a posztantibiotikum effektus tekintetében is különböznek egymástól. A Gram-negatívokkal szemben csak a karbapenemek rendelkeznek PAE-val, a penicillinek és a kefalosporinok nem. Ez azt jelenti, hogy a baktériumok újraszaporodása azonnal megindul, amint az antibiotikum koncentrációja a MIC alá esik. A Gram-pozitívok esetében (staphylococcusok, streptococcusok, enterococcusok) 1–2 órás PAE-val lehet számolni béta-laktám alkalmazása után.

Modell- és állatkísérleti eredmények szerint az antibiotikum-koncentrációnak az adagolási időköz legalább 40–50%-ában meg kell haladni a MIC-t ahhoz, hogy a gyógyulási arány 90–100%-os legyen. Ha a  $T_{>MIC}$  20 alá esik, a letalitás 100% lesz. Mindezek alapján a béta-laktámok antibakteriális hatását időfüggőnek tekintik, meghatározó paraméter a  $T_{>MIC}$ , ami függ az antibiotikum *in vitro* aktivitásától, az egyszeri dózis nagyságától és az adagolási időköztől. A kórokozók eradikálásával akkor lehet biztonsággal számolni, ha a  $T_{>MIC}$  meghaladja a 80%-ot, ami azt is jelenti, hogy az  $AUC_{24}/MIC$  hányados nagyobb 125-nél.

Ezen kísérleti adatok alapján kézenfekvő az a feltevés, hogy a rövid felezési idejű és így gyorsan kiürülő béta-laktám antibiotikumok esetében a napi többszöri dozírozás vagy esetleg a folyamatos infúzióban való adagolás jobb klinikai eredményeket hoz, mert így nagyobb biztonsággal lehet tartósan MIC-et meghaladó szérumszintet biztosítani [1].

*Aminoglikozidok*

Az aminoglikozidok (gentamicin, tobramicin, netilmicin, amikacin) a baktériumok fehérjeszintézisét gátolják.

Az aminoglikozidok antibakteriális hatása koncentráció-függő: minél magasabb a szérumszint, annál nagyobb és gyorsabb a baktériumölő hatás. A meghatározó farmakodinámiás paraméter a  $C_{max}/MIC$  hányados. A maximális baktericid hatás eléréséhez ennek az aránynak el kell érni a 8–10-et, ami egyben azt is jelenti, hogy jelentősen csökken a rezisztens baktérium szubpopuláció kiválasztódása. A kevésbé érzékeny kórokozók, mint például a *Pseudomonas aeruginosa* esetében (MIC 2 mg/l körül) nem könnyű ezt az arányt elérni, ami nyilvánvalóvá teszi, hogy miért nem alkalmazunk ma már aminoglikozidot monoterápiában.

Az aminoglikozidok, ellentétben a béta-laktámokkal, 0,5–7 órás posztantibiotikum effektussal rendelkeznek, aminek hossza arányosan nő az aminoglikozid koncentrációval.

A felsorolt farmakodinámiás tulajdonságok alapján véglegesen elfogadottá vált a napi egyszeri dozírozás, azaz a teljes napi dózis egy rövid infúzióban történő beadása. Ennek elterjedéséhez hozzájárultak a toxikológiai szempontok: a rövid ideig magas aminoglikozid csúcskoncentráció kevésbé toxikus, mint a tartósan a kritikus érték felett maradó minimum-koncentráció.

*Fluorokinolonok*

A fluorokinolonok (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) hatásukat a baktériumok DNS szintézisének gátlásával fejtik ki. A fluorokinolonok hosszú posztantibiotikum effektussal rendelkeznek (több óra), a baktericid hatás koncentráció-függő és gyors [11]. A baktériumölő hatás a MIC értéknél kezdődik és gyorsan emelkedik, maximumát a MIC-et 15–20-szor meghaladó koncentrációnál éri el. A fluorokinolonok antibakteriális hatása dózis- és koncentráció-függő, hatásuk jellemzésére leginkább az  $AUC/MIC$  (AUC) alkalmas. A koncentráció-hatékonyság összefüggésére a  $C_{max}/MIC$  arány is sokszor alkalmazható, ami részben összefügg a fluorokinolonok lassú kiürülésével, aminek következtében az AUC és  $C_{max}$  közel párhuzamosan mozog. A klinikai és bakteriológiai gyógyulás szempontjából legfontosabb paraméter az AUC, ami a Gram-negatív baktériumok esetében 125, Gram-pozitívoknál 30, ez értékek alatt a gyógyulás esélye szignifikánsan kisebb, a bakteriális rezisztencia kialakulásának valószínűsége nagyobb, mint felette.

*Antibiotikum-kombinációk*

Az antibiotikum-kombinációk alkalmazása gyakorlatilag egyidős az antibiotikum-terápiával. Bár ez idő

alatt kirajzolódtak az indikációs területek, amikben a kombinációktól valamiféle hasznot várhatunk, változatlanul igen sok a nyitott kérdés.

### 1. A hatásspektrum szélesítése

A leggyakoribb megalapozott indikáció az ismerten multibakteriális infekció, ha egy antibiotikum nem feddi le a várható kórokozó spektrumot. Ilyen például a secunder peritonitis (Gram-negatív aerob+anaerob baktériumok), vagy a bőr-, lágyrész infekciók egy része (pl. diabeteses láb). A modern elvek szerint a leghatékonyabb antibiotikum-terápia javasolt súlyos, életveszélyes infekciók empirikus kezelésében, ha a kórokozók széles köre jön szóba és/vagy ezek antibiotikum-rezisztenciája jelentős, ami sokszor csak kombinációval biztosítható. Ilyenek például az ismeretlen kiindulású szepszis, a súlyos nozokomiális infekciók (pneumonia), vagy a neutropeniás betegek infekciói.

Ezekben az esetekben mindegy, hogy a kórokozó kör fedését egy szélesspektrumú, vagy két keskenyebb spektrumú antibiotikummal érjük el, lényeg, hogy az összes szóba jövő kórokozó ellen hasson az antibiotikum-terápia. Célszerű antibiotikum-kombinációt alkalmazni akkor is, ha az adott szituációban valószínű kórokozó magas százalékban rezisztens a rendelkezésre álló antibiotikumokra és így egy antibiotikum adása esetén magas a kudarc lehetőségének valószínűsége. Ezek közé tartoznak az intenzív osztályon fekvők, lélegeztetettek, égettek, neutropeniások stb.

### 2. Az antibakteriális hatás fokozása

Laboratóriumi és klinikai megfigyelések szerint vannak olyan kórokozók, illetve infekciók, amelyek ellen az antibiotikum-kombináció hatékonyabb, mint a monoterápia. Ilyenek például a súlyos enterococcus infekciók (ampicillin+gentamicin), *Mycobacterium spp.* okozta infekciók, brucellosis, a streptococcus toxikus shock syndroma, a staphylococcus endocarditis.

A hatásfokozódás alapulhat az adott kórokozó ellen irányuló szinergén vagy additív hatáson, illetve azon egyszerű tényen, hogy amennyiben a kórokozó rezisztenssé is válik az egyik antibiotikumra, a másik még aktív marad.

Az antibiotikumok kombinálásának számos hátránya is van, amit legalább annyira figyelembe kell venni, mint előnyeit. Ezek közül elsősorban magát a felesleges antibiotikum alkalmazást kell kiemelni, ami nyilván feleslegesen fokozza a bakteriális rezisztenciát és jelentős költségnövekedéssel jár. Nem elhanyagolható a mellékhatások valószínűségének emelkedése sem.

A kombinációk alkalmazása számos esetben nélkülözhetetlen, de természetesen ezzel éppen úgy vissza lehet élni, mint az antibiotikumok monoterápiában való indokolatlan rendelésével.

## Az antibiotikum-alkalmazás stratégiája

Az elmúlt évtizedben jól észlelhető változás következett be az antibiotikum-alkalmazás stratégiájában. Ennek számos oka van, melyek közül csak a legfontosabbakat emeljük ki.

Bizonyítást nyert, hogy súlyos, intenzív osztályos ellátást igénylő infekciók esetében az inadekvát terápia legalább 20%-os letalitás növekedéssel jár, és az is kiderült, hogy ezekben az infekciókban az első 48–72 órában többnyire eldől a beteg sorsa, a további antibiotikum-váltások/kezelések csak kis mértékben vagy egyáltalán nem befolyásolják a letalitás alakulását. Ennek következtében felértékelődött a primer empirikus terápia értéke [3, 4, 5, 6].

Fontos szempont lett az egyre fenyegetőbb rezisztencia, aminek indukálásában az egyik jelentős tényező a szuboptimális antibiotikum alkalmazás, a szükségesnél kisebb dózisú vagy/és nem igazán hatékony kezelés. Ilyenkor ugyanis a heterogén baktérium populációból kipusztítjuk az érzékenyeket és teret engedünk a rezisztensek elszaporodásának.

A modern antibiotikum-alkalmazás teóriája tehát: biztosan hatékony, megfelelő dózisú és spektrumú kezdő terápia, majd ennek leépítése, ha a beteg állapota javul, és leállítása, amilyen gyorsan csak lehet [8]. Ennek keretében, különösen, ha van már mikrobiológiai lelet a kezünkben, lehet szűkíteni a spektrumot, elhagyni a kombináció egyik tagját. Ez a stratégia kedvez a jobb és gyorsabb gyógyulásnak és fékezi a bakteriális rezisztencia növekedését. A kórképek és az antimikrobás terápia sajátosságainak megismerésével az infekciók kezelése is az individualizáció irányában halad, különös figyelemmel a lehető legrövidebb antibiotikum alkalmazásra.

## IRODALOM

1. Capitano, B., Nicolau, D. P., Potoski, B. A., et al.: Meropenem administered as a prolonged infusion to treat serious gram-negative central nervous system infections. *Pharmacother* 24, 803–807 (2004) – 2. Gillespie, E. L., Kuti, J. L., Nicolau, D. P.: Pharmacodynamics of antimicrobials: treatment optimisation. *Expert Opin Drug Metab Tox* 1, 351–361 (2005) – 3. Hanon, F. X., Monnet, D. L. és mtsai: Survival of patients with bacteremia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 34, 520–8 (2002) – 4. Ibrahim, E. H., Ward, S., Sherman, G., Schaiff, R., Fraser, V. J., Kollef, M. H.: Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 29, 1109–1115 (2001) – 5. Iregui, M., Ward, S., Sherman, G., Fraser, V. J., Kollef, M. H.: Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122, 262–268 (2002) – 6. Kollef, M. H., Rello, J., Cammarata, S. K., Croos-Dabrera, R. V., Wunderink, R. G.: Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-asso-

ciated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 30, 388–394 (2004) – 7. *Konkoly T. M., Bán É., Ludwig E. és a Mikrobiológiai Munkacsoport*: A nosocomialis Gram-negatív patogének érzékenységeinek változása a meropenem és komparátorai iránt 2000–2004. között. *LAM* 15, (Suppl 3): S2–10 (2005) – 8. *Ludwig E.*: A szepszis mint új kórkép. A hazai realitás. *LAM* 14, (12) 827–832 (2004) – 9. *Ludwig E., Konkoly T. M. és a Mikrobiológiai Munkacsoport*: A *Pseudomonas aeruginosa* törzsek *in vitro*

érzékenysége és klinikai konzekvenciái Magyarországon. *LAM* 2005; 15 (Suppl 3): S11–S16. – 10. *Turnidge, J. D.*: The pharmacodynamics of  $\beta$ -lactams. *Clin Infect Dis* 27, 10–22 (1998) – 11. *Wright, D. H., Brown, G. H., Peterson, M. L., et al.*: Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 46, 669–683 (2000).

E. Ludwig: *Principles of antibiotic therapy*

Szent László Kórház, Budapest, Gyáli út 5–7. – 1097

## MEGHÍVÓ

Tisztelettel meghívjuk a 2006. szeptember 8-án tartandó emléktábla avatási ünnepségre, melyet dr. Küttel Dezső a gyógyszerészeti tudományok kandidátusa tiszteletére rendez a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság.

**Helyszín:** Kőszeg, Rákóczi F. u. 3.

**Időpont:** 2006. szeptember 8. 10 óra

### Program:

- |             |                                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------|
| 10.00–10.30 | Ünnepi megemlékezések a szülőház előtt                |
| 10.00–10.20 | Prof. dr. Nyiredy Szabolcs ünnepi beszéde             |
| 10.20–10.30 | Réffy Mária nyugalmazott főgyógyszerész megemlékezése |
| 10.30–10.45 | Az Emléktábla leleplezése, koszorúzások               |
| 10.45–11.00 | Rövid kulturális műsor                                |
| 11.00–11.45 | Múzeum, könyvtár megtekintése a szülőházban           |

További helyszín: Irottkő Hotel

- |             |                                                                                                          |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12.00–12.10 | Dr. Küttel Sándor: A Küttel dinasztia                                                                    |
| 12.10–12.20 | Dr. Stampf György: Emlékezés Küttel Dezső tudományos munkásságára                                        |
| 12.20–12.30 | Dr. Bariska István: Kőszeg és a Küttel-család                                                            |
| 12.30–12.40 | Dr. Grabarits István: Emlékeim Dezső bácsiról                                                            |
| 12.40–12.50 | Dr. Zádeczky Sándor: A szakfelügyeleti tevékenység Küttel Dezső korában                                  |
| 13.10–14.30 | Fogadás                                                                                                  |
| 14.30–      | Séta a kőszegi temetőbe, koszorúzás, gyertyagyújtás dr. Küttel Dezső sírjánál                            |
| 14.55–15.00 | Némethné Makkos Katalin: Rövid emlékképek Küttel Dezsőről                                                |
| 15.00–      | Ferentzi Mónika az MGYT Gyógyszerésztörténeti Szakosztály elnökének záróbeszéde, az emléknapi értékelése |