

PŘÍSTUP K ANTIBIOTICKÉ LÉČBĚ RESPIRAČNÍCH INFEKČÍ

MUDr. Václava Bártů

Pneumologická klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Infekční afekce horních a dolních cest dýchacích patří mezi nejčastější onemocnění v dětském i dospělém věku, a s tím souvisí i vysoká preskripce a spotřeba antibiotik. Při volbě optimálního antibiotika je třeba vycházet jednak ze znalosti lokální bakteriologické situace pracoviště včetně znalosti o stupni rezistence, a jednak z národních a mezinárodních doporučení v léčbě jednotlivých diagnóz. Základní požadavek na zvolený preparát je jeho účinnost, bezpečnost a kvalita v klinické praxi, která v konkrétním případě představuje potlačení bakteriální infekce. Pokud se podaří původce onemocnění prokázat, vychází cílená léčba ze zjištěné citlivosti k antibiotikům. Narůstající spotřeba antibiotik v léčbě respiračních infekcí je přímo úměrně sledována zvyšující se bakteriální rezistencí. Neindikované podávání antibiotik v neopodstatněných případech situaci zhoršuje a vytváří podmínky snižující se antibiotickou účinnost. Tato strategie přináší naopak zvýšené náklady na efektivní léčbu respiračních infekcí. Detailní znalost spektra účinnosti, mechanismu průniku preparátu do místa infekce a regionální epidemiologické situace jsou základní předpoklady pro správnou volbu antibiotika. Národní a mezinárodní standardy poskytují specifická doporučení v léčbě infekcí respiračního traktu.

Klíčová slova: respirační infekce, antibiotika, klinická účinnost, rezistence.

APPROACH FOR THE ANTIBIOTIC THERAPY OF RESPIRATORY INFECTIONS

Upper and low respiratory tract infections belong among the most frequent diseases of childhood and adults and this situation is connected with high prescription and usage of antibiotics. Knowledge of local bacteriological situation of workplace, local drug resistance, national and international recommendations for therapy of respiratory diseases play important role in the choice of the optimal antibiotic drug. The basis requirement for select drug is its efficiency, safety and quality in the clinical practice which leads to the suppression of the bacterial infection. If the bacterial origin of the disease is documented the rational therapy is based on the drug sensitivity tests. Increasing use of antibiotics is directly followed by increasing bacterial resistance. Unsubstantiated antibiotic therapy in the bad-founded cases makes the situation wrong and it leads to the decreasing antibiotic efficiency. This strategy increases costs of the effective treatment of respiratory infections. Detailed knowledge of effective spectrum, mechanism of drug penetration into the infection place, local epidemiological situation form the basis presumptions for the optimal antibiotic choice. National and international standards provide the specific recommendations for therapy of respiratory infections.

Key words: antibiotics, respiratory infections, clinical efficiency, resistance.

Interní Med. 2007; 2: 70–74

Úvod

Respirační infekce patří k nejčastějším zánětům dětské a dospělé populace a jsou poznamenány zvýšeným sezónním výskytem vedoucím k vysoké incidenci těchto onemocnění zvláště v podzimních a zimních měsících. I když se bakteriální etiologie infekcí dýchacích cest podaří prokázat jen zřídka, odhaduje se, že přibližně 80 % antibiotik se v komunitě používá pro léčbu infekcí dýchacích cest. U dětí je situace ještě více alarmující a 75 % antibiotik je ordinováno pro terapii horních dýchacích cest.

Byla prokázána přímá souvislost mezi používáním antibiotik a vzestupem a rozsahem bakteriální rezistence (20). Z praxe je známo, že často je antibiotická léčba podána bez průkazného klinického, laboratorního či rentgenového nálezu bakteriálního zánětu. Jednoduchým a rychlým markerem v rozlišení virových a bakteriálních infekcí je C-reaktivní protein (CRP). Na rozdíl od sedimentace erytrocytů, která představuje velmi nespecifický zánětlivý ukazatel a kromě zánětlivého procesu je ovlivňována řadou faktorů především hematologických, CRP jako protein akutní fáze reaguje na bakteriální zánět během 6–12 hodin od počátku tohoto onemocnění. Sledování počtu bílých

krvinek poskytuje méně přesnou informaci než CRP především u osob leukopenických a imunosuprimovaných. Podávání antibiotik pro virové infekce dýchacích cest a jejich podávání při falešné diagnóze bakteriálního zánětu vede k zvyšování rezistence v populaci. Zvláště u dětí dochází po opakované antibiotické léčbě k selekci a následné kolonizaci horních dýchacích cest rezistentními kmeny *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Pokud pak tyto bakterie jsou vyvolavatelem závažného onemocnění, může antibiotická léčba selhat. Zvláště u infekcí horních cest dýchacích bez zjevného bakteriálního agens je účinná „jen“ léčba symptomatická. Často tento dopad není upozorován, protože po podání antibiotika dojde k vyléčení, které by však nastalo i spontánní cestou bez antibakteriální terapie. Ani tzv. preventivní podání antibiotika u imunkompetentních osob nemá své opodstatnění a nezbaví případným pozdějším bakteriálním komplikacím (3). Je zřejmé, že ve fázi rychlého rozhodnutí je třeba postupovat empiricky (14, 19). I v těchto situacích je hlavním cílem podání takového antibiotika, které se jeví pro daného pacienta nejvýhodnější s ohledem na rozsah onemocnění, případné komplikace a přidružené choroby. Doporučuje se podání antibiotika

s co nejužším antibakteriálním spektrem zahrnujícím i pravděpodobného bakteriálního vyvolavatele daného onemocnění (10). Zvláště závažná situace je v léčbě hospitalizovaných pacientů, kde se zvyšuje léková rezistence na bakteriální kmeny. Dlouhodobé podávání preferované monoterapie či kombinované léčby s širokým spektrem na určitém geografickém území vytváří tzv. antibiotický tlak na vytváření a přežívání rezistentních kmenů. Zde je mimořádně důležité zvolit empirickou léčbu tak, aby pokryla nejčastější možné patogeny respiračního infektu a při tom bylo minimalizováno riziko rezistence (12). Dalším nebezpečím kromě intolerance preparátu je riziko kolonizace rezistentními mikroorganismy, které mohou znamenat větší riziko než infekce sama (19).

Obecně lze konstatovat, že jedním z nejdůležitějších momentů v léčbě respiračních infekcí je empirické podání antibiotika v časově vypjaté situaci. V těchto případech je třeba respektovat následující principy:

- znalost nejčastějších mikrobů, které se uplatňují v postiženém orgánu
- údaje o závažných a rizikových parametrech pacienta

- informace o regionální rezistenci nejčastějších bakteriálních patogenů
- znalost epidemiologické situace dané oblasti, zdravotnického zařízení, oddělení.

Doporučení léčby respiračních infekcí

Základním požadavkem na účinnost antibiotika je jeho sterilizační efekt v místě zánětu (17). Nepromyšlené a nadbytečné předepisování antibiotik, především se širokým spektrem účinku, může vést k nárůstu rezistence bakterií, a tím snížené vnímavosti flóry dýchacího ústrojí. K těmto situacím dochází především při podávání antibiotik na stavy nezávažné, většinou spontánně odeznívající nebo virové etiologie (7). Převážná část respiračních infekcí je léčena ambulantně a tento trend lze předpokládat i do budoucna (5).

Průkaz bakteriálního původce onemocnění je často obtížný. Výtěry z horních cest dýchacích bývají pro průkaz agens nepřínosné či jsou výsledky mylně interpretované (9, 14). Mikrobiologické vyšetření biologického materiálu s perspektivou průkazu bakteriálního původce je indikováno při cíleném výplachu vedlejších dutin nosních při sinusitidě a odběru z dolních cest dýchacích – nejčastěji sputa, dále pak cílené výplachy, aspiráty, laváže (9, 11). Za reprezentativní vzorek sputa se považuje takový materiál,

který při mikroskopickém vyšetření prokáže v zorném poli více než 25 polymorfonukleárů a méně než 10 dlaždicových epitelů. Kvantitativní hodnocení sputa svědčící pro průkaz patologického agens je nález 10^5 až 10^6 a více počtu zárodků CFU/ml. U cíleného odběru a vyšetření bronchoalveolární laváže je pozitivní nález již při průkazu více než 10^3 zárodků/ml tekutiny. Důležité je jeho zpracování v laboratoři do 2 hodin, jinak se výtěžnost snižuje. Přínos tohoto vyšetření stoupá při selhání empirické antibiotické terapie a její změně na racionální. Sérologické vyšetřovací metody, které se neuplatní v úvodu při nasazení antibiotika, nýbrž až při přehodnocení iniciální empirické terapie, se stanovením hladiny IgA, IgM a IgG protilátěk, jsou vhodné u infekcí vyvolaných *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. V případě legionelové infekce se používá i stanovení antigenu v moči. Obdobně lze již prokázat antigen i u *Streptococcus pneumoniae* (9, 11). Podání antibiotika je třeba rezervovat pouze pro závažné průběhy a onemocnění s prokázaným bakteriálním agens a citlivostí zjištěného patogenu na dané antibiotikum.

Infekce horních cest dýchacích

U nekomplikovaných infekcí horních cest dýchacích a u imunokompetentních pacientů je základem symptomatická léčba. Akutní rhinitida, sinusitida, oti-

tis media, laryngitida a faryngitida jsou v 80–90 % případů vyvolány viry. Antibiotická léčba klinický průběh v těchto případech prakticky neovlivní. V případech, že průběh onemocnění je podpořen průkazem bakteriálního agens z odebraného biologického materiálu a elevací zánětlivých parametrů, jsou indikována antibiotika. Na obvyklé vyvolavatele – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae* – jsou citlivé aminopeniciliny, případně kotrimoxazol či makrolidy. Akutní epiglotitida a streptokoková tonsilitida jsou onemocnění, u kterých jsou penicilinová antibiotika nezbytná (7, 14).

Infekce dolních cest dýchacích

Obdobné doporučení se týká i léčby infekce dolních dýchacích cest typu tracheobronchitidy a akutní bronchitidy. Virová etiologie je nejčastější, u mladistvých se může podílet *Mycoplasma pneumoniae*. I v těchto případech není léčba antibiotiky pravidlem a je třeba ji ponechat jen pro onemocnění se závažným průběhem nebo imunokompromitované pacienty (22). Pokud se při protrahovaném a závažnějším průběhu prokáží tzv. atypické patogeny *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii* či je zjištěna *Bordetella pertussis* a *B. paraptussis* jsou lékem volby makrolidy, případně cotrimoxazol, doxycyklin (14).

Mezi nejčastější respirační infekční ataky patří akutní exacerbace chronické obstrukční choroby plicní. Ačkoliv je známo, že exacerbace může být vyvolána řadou neinfekčních příčin, jsou v praxi antibiotika podána i v těchto případech. Etiologické agens se dle řady studií daří prokázat v 25–52 % případů. Přesto je sporné, zda bakterie *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*, které chronicky osídlují dýchací cesty, jsou i patogeny při exacerbaci onemocnění. Antibiotika by měla být v tomto případě podána při přítomnosti elevovaných zánětlivých markerů a současně zvýšené produkci barevně změněného hnisavého sputa a zhoršení dušnosti spolu s poslechovým bronchitickým nálezem a febriliemi. Mezi nejčastěji podávaná antibiotika patří aminopeniciliny, tetracyklin, z generace makrolidů pak claritromycin, azitromycin a chinolonové preparáty, podávané po dobu 5, resp. 7 dnů. Jejich účinnost a bezpečnost je srovnatelná (1, 14, 23).

Řadou studií bylo shodně prokázáno, že nejčastějším vyvolavatelem komunitní pneumonie v evropských zemích je *Streptococcus pneumoniae* následován *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* a méně často gramnegativními bakteriemi. Tyto výsledky mohou být modifikovány různými faktory, mezi které patří

věk, rizikové faktory, geografické rozdíly, mikrobiologické metody a jiné (5, 19).

V léčbě komunitní pneumonie jsou aplikovány dva přístupy, které vycházejí ze závěrů především retrospektivních studií. Jde o kombinaci léčbu beta-laktamovým antibiotikem spolu s makrolidem nebo doxycyklinem či monoterapii chinolonovým preparátem (23).

V první variantě je pozitivně využíván imunomodulační efekt makrolidů a zároveň jsou v případě koinfekce postiženy atypické patogeny *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Smíšená infekce s průkazem více patogenů vč. i tzv. atypických se vyskytuje v 6–13 % případů (4, 21). U kombinované léčby se očekává zkrácená doba léčení a dle provedené studie i snížení rizika mortality (6). Monoterapie makrolidy je preferována hlavně v USA především v ambulantní léčbě u nemocných bez kardiopulmonálních chorob či jiných rizikových faktorů. Výhodou je široké antibakteriální spektrum, vysoká koncentrace antibiotika v bronchiálním sekretu, dobrá tolerance a relativně nízká rezistence. Neméně důležité jsou i relativně nízké náklady na léčbu, zkrácení doby nemocničního pobytu a redukce mortality (4, 13). Aplikaci antipneumokokových chinolonů jako jedi-

ného antibiotika s baktericidním efektem podporuje jejich vysoká citlivost na nejčastějšího vyvolavatele *Streptococcus pneumoniae*, ale i na *Legionella pneumophila*, intracelulárního patogena. Jedná se o levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin (nejdou dosud v České republice registrovány), které jsou stejně účinné jako kombinací antibiotická léčba aminopenicilinem či cefalosporiny s makrolidy (2, 16, 23, 24).

U nozokomiálních pneumonií, které představují druhou nejčastější příčinu nozokomiálních infekcí, se v etiopatogenezi uplatňuje široké bakteriální spektrum – jedná se nejčastěji o enterobakterie, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, anaeroby, ale i *Streptococcus pneumoniae*. Zde je velmi důležitá včasně zahájená léčba nejpozději do 4 hodin, která je zpočátku necílená, vychází z epidemiologické situace konkrétního pracoviště (15). Obvykle obsahuje v kombinaci s jinou antibiotickou skupinou i aminoglykosidy k pokrytí G⁻ bakteriální populace a preparáty s účinností na anaerobní patogeny (14).

Selhání antibiotické léčby

Příčin selhání antibiotické léčby může být několik. Může se jednat o nevhodně zvolené antibio-

tikum, jeho poddávkování, případně jeho rezistenci k vyvolateli onemocnění, méně obvyklý patogen, inadekvátní imunologický stav pacienta. Závažným a přetrvávajícím problémem je rozvoj rezistence řady respiračních patogenů, především *Streptococcus pneumoniae*, na četné antibakteriální preparáty, z nichž dominují beta-laktamová a makrolidová antibiotika (8, 16). Jedním z řešení je strategie „rotace“ antibiotik, která může minimalizovat další nárůst rezistence (4).

Antibiotika obecně působí na bakterie narušením základních funkcí jejich životního cyklu. Bakterie se však adaptovaly tak, aby tyto zásahy překonaly (19). Jde především o jejich genetickou výbavu, která reaguje na přítomnost antibiotika. Bakterie vytváří specifické enzymy, které inaktivují účinek antibiotika. Geny rezistence způsobují i odstranění antibiotika z cílového místa – tzv. efflux nebo změnu vazebného místa pro konkrétní antibiotikum. Změna genetické výbavy probíhá několika způsoby. Kromě dědičného předání dochází ke změnám ještě spontánními mutacemi či předáním genů od jiných bakterií v ekosystému (20).

Závěr

Pro úspěšnou léčbu respiračních infekcí je nutné přistoupit k multidisciplinární spolupráci mezi mikrobiologi, epidemiologi, ošetřujícími lékaři, otolaryngologi, pneumologi, klinickými farmakologi. Odborné konzultace mohou urychlit zahájení včasné a adekvátní léčby, stejně tak i pomoci vyvarovat se unáhleného a zbytečného podání anti-

biotika (12). Tímto přístupem se budeme schopni na relativně delší dobu účinně bránit bakteriálním infekčním atakám. Racionální farmakoterapií zabráníme nárůstu nákladů na antibakteriální léčbu, zvýšené spotřebě až plýtvání a znehodnocování účinných léčiv (18). Je třeba si uvědomit, že neuvá-

ženým podáním antibiotika problém neřešíme, ale naopak vyvoláváme.

MUDr. Václava Bártů

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN sP
Víteňská 800, 140 00, Praha 4
e-mail: vaclava.bartu@ftn.cz

Literatura

1. Amsden GW, Baier IM, Simon S, Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003; 123: 772–777.
2. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination of antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 440–444.
3. Běbrová E, Beneš J, Čížek J, et al. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči. *Prakt. Lék.* 2003; 83: 502–515.
4. Biederman MS. Clinical significance of macrolide resistance. *Eur Respir Rev* 2004; 13: 91–95.
5. Blasi F. The pathogenesis of community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev* 2004; 13: 60–84.
6. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kukul M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 123: 1503–1510.
7. Hirschmann J.V. Antibiotika při běžných infekcích dýchacího ústrojí u dospělých. *Jama-CS* 2002; 10: 752–758.
8. Klugman KP. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl. 36): 3s–8s.
9. Kolář M. Antibiotická léčba zánětu plic. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 97–99.
10. Koleč V. Léčba komunitní pneumonie. *Medicina po promoci* 2004; 5: 46–50.
11. Koleč V. Komunitní pneumonie. *Postgraduální medicína* 2006; 6: 630–638.
12. Kollef MH. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. *Drug* 2003; 63: 2157–2168.
13. Mandell LA. Macrolides and management of community-acquired pneumonia: a review of international guidelines. *Eur Respir Rev* 2004; 13: 85–87.
14. Marešová V. Nejčastější chyby a omyly v antibiotické terapii dýchacích cest. *Pediatric pro praxi* 2003; 76: 307–311.
15. Metersky ML, Sweeney TA, Getzow MB, et al. Antibiotic timing and diagnostic uncertainty in medicare patients with pneumonia. *Chest* 2006; 130: 16–21.
16. Moellering RC Jr. The continuing challenge of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 319–321.
17. Sechser T. Současné možnosti hodnocení účinnosti léčiv v běžné klinické praxi. *Čes.-slov. Pediat.* 2004; 59: 536–538.
18. Sechser T, Bečvářová J, Bártů R, et al. Kritéria hodnocení pozitivních listů. *Remedia* 1997; 7: 145–151.
19. Singh J, Arrieta AC. O mikrobech a lécích. *Průvodce labyrintem antimikrobní terapie infekcí respiračního traktu. Medicina po promoci* 2000; 1: 29–35.
20. Urbášková P. Surveillance antibiotické rezistence. *Lékařské listy* 2003; 21: 31–33.
21. Wattanathum A, Chaoprasong CH, Nuthapisud P, et al. Community-acquired pneumonia in southeast Asia. *Chest* 2003; 123: 1512–1519.
22. Wenzel RP, Fowler AA. Acute bronchitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2125–2130.
23. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138–1180.
24. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis A, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest* 2004; 125: 2135–2139.