

Antibiotická léčba respiračních infekcí

MUDr. Václava Bártů

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

Infekce horních a dolních cest dýchacích patří mezi nejčastější onemocnění v dětském i dospělém věku. I když řada z nich je virové etiologie, často jsou léčena antibiotiky. Ta je však třeba rezervovat pro bakteriální infekty. Při volbě optimálního antibiotika je nutné vycházet jednak ze znalosti lokální bakteriologické situace pracoviště včetně znalostí 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, která vede k potlačení bakteriální infekce. Úvodní, zpravidla empirická terapie může být v případě, že se podaří původce onemocnění prokázat, změněna na cílenou léčbu dle 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 pro snížení antibiotické účinnosti. Tato strategie pak přináší zvýšené náklady na efektivní léčbu respiračních infekcí. Detailní znalost spektra účinnosti, mechanismus průniku preparátu do místa infekce, regionální epidemiologická 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.

Antibiotic therapy of respiratory infections

Upper and low respiratory tract infections belong among the most frequent diseases of childhood and adults. Although many of them are of viral aetiology, they are treated by antibiotics. But it is necessary the use of antibiotics reserves for bacterial infections. 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. The initial empiric therapy can be changed in the case if the bacterial origin of the disease is documented into the rational therapy 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.

Med. Pro Praxi 2009; 6(1): 34–37

Úvod

Respirační infekce patří k nejčastějším zánětům dětské a dospělé populace. Jsou charakteristické 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 alarmující a 75 % antibiotik je ordinováno pro terapii horních dýchacích cest.

Byla prokázána přímá souvislost mezi používáním antibiotik a vzestupem a rozsahem bakteriální rezistence (1). Z praxe je známo, že antibiotická léčba je často podána bez průkazného klinického, laboratorního či rentgenového nálezu bakteriálního zánětu (2). Jednoduchým a rychlým markerem v rozlišení virových a bakteriálních infekcí je C-reaktivní protein (CRP). Na rozdíl od sedimentace eryt-

rocytů, která představuje velmi nespecifický zánětlivý ukazatel a 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. Citlivějším reaktantem akutní fáze pro diferenciaci bakteriálních a neinfekčních příčin zánětu je prokalcitonin. Jeho hodnota se zvyšuje již po 3–6 hodinách a vrcholových hodnot dosahuje za 12–48 hodin. Podávání antibiotik pro virové infekce dýchacích cest a jejich podávání při falešné diagnóze bakteriálního zánětu vede k zvyšování antibiotické rezistence v populaci (3). 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 vyvo-

lavateli závažného onemocnění, může antibiotická léčba selhat. Zvláště u infekcí horních cest dýchacích bez zjevného bakteriálního agens je účinná „jen“ léčba symptomatická v kombinaci antipyretik, dostatek tekutin a vitaminů. Často je její účinnost podceňována, 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 nezabrání případným pozdějším bakteriálním komplikacím (4). Je zřejmé, že ve fázi rychlého rozhodnutí, kdy je zcela jasná bakteriální příčina zánětu, se volí iniciační antibiotická léčba empiricky (1, 5). Je třeba však počítat s tím, že je zatížena vyšším výskytem nežádoucích účinků a u závažných stavů i vyšší mortalitou (3). Velký důraz se klade na časně podání antibiotika, které je třeba aplikovat do 4 až 6 hodin po stanovení diagnózy. Tato včasnost vede dle řady studií ke snížení mortality a při tom

zajišťuje dobrou časovou rezervu pro stanovení správné diagnózy (2, 6). I v těchto situacích je hlavním cílem podání takového antibiotika, které se jeví pro daného pacienta optimální 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 (7). U dlouhodobě hospitalizovaných pacientů je riziko lékové rezistence zvláště na tzv. nemocniční bakteriální kmeny vysoké. Dlouhodobé podávání preferované monoterapie či kombinované léčby se 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 byla minimalizována možnost rozvoje rezistence (8). Dalším nebezpečím kromě intolerance preparátu je kolonizace rezistentními mikroorganismy, které mohou znamenat větší nebezpečí než infekce sama (1).

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 o nejčastějších mikrobech, 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 (9). Nepromyšlené a nadbytečné předepisování antibiotik především se širokým spektrem účinku může vést ke ztrátě jejich léčebného účinku a tím snížené vnímavosti flóry dýchacího ústrojí. K těmto situacím dochází především při podávání antibiotik na stavy nezávažné, většinou spontánně odeznívající nebo virové etiologie (10). Převážná část respiračních infekcí je léčena ambulantně a tento trend lze předpokládat i do budoucna (11). Průkaz bakteriálního původu onemocnění je často obtížný a v ambulantní praxi se obecně neprovádí. Výtěry z horních cest dýchacích bývají pro průkaz agens nepřínosné či jsou výsledky mylně interpretovány

(5, 12). Mikrobiologické vyšetření biologického materiálu s perspektivou průkazu bakteriálního původu je indikováno při cíleném výplachu vedlejších dutin nosních při sinusitidě a odběru z dolních cest dýchacích – nejčastěji sputa, dále pak cílené výplachy, aspiráty, laváže (12, 13). Za reprezentativní vzorek sputa se považuje takový materiál, který při mikroskopickém vyšetření prokáže v zorném poli více než 25 polymorfonukleárních 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, cílenou. Serologické vyšetřovací metody, které se neuplatní v úvodu při nasazení antibiotika, nýbrž až při přehodnocení iniciální empirické terapie, se stanovením hladiny IgA, IgM a IgG protilátek jsou vhodné u infekcí vyvolaných *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Jde o metody časově náročné, více se využívají pro epidemiologické studie. Mnohem rychlejší je provedení polymerázové řetězové reakce/polymerase chain reaction – PCR. Tato vysoce senzitivní metoda rychle určí na principu amplifikace sekvence DNA in vitro patogen, který se již v nízké koncentraci nachází v biologickém materiálu. V případě legionelové infekce se používá stanovení antigenu v moči. Obdobně lze již prokázat antigen i u *Streptococcus pneumoniae* (1, 12, 13).

Infekce horních cest dýchacích

U nekomplikovaných infekcí horních cest dýchacích a u imunokompetentních pacientů je základem symptomatická léčba. Akutní rinitida, sinusitida, otitis media, laryngitida a faryngitida jsou v 80–90 % případů vyvolány viry. Antibiotická léčba jejich klinický průběh 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* jsou citlivé především aminopeniciliny. Intracelulární patogeny *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae* dobře reagují na makrolidová nebo tetracyklinová antibiotika. Akutní epiglotitida

a streptokoková tonzilitida jsou onemocnění, u kterých jsou penicilinová antibiotika nezbytná (5, 10).

Infekce dolních cest dýchacích

Obdobné doporučení se týká i léčby infekce dolních dýchacích cest typu tracheobronchitidy a akutní bronchitidy. Virová etiologie je nejčastější a vyskytuje se až v 85 %. I v těchto případech není léčba antibiotiky pravidlem a je třeba ji ponechat jen pro onemocnění se závažným průběhem nebo imunokompromitované pacienty (14). Pokud se při protrahovaném a závažnějším průběhu prokáží tzv. atypické patogeny *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii* či je zjištěna *Bordetella pertussis* a *B. parapertussis* jsou lékem volby makrolidy, případně cotrimoxazol, doxycyklin (5). 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, febriliemi. Mezi nejčastěji podávaná antibiotika patří aminopenicilíny, tetracyklin, z generace makrolidů pak claritromycin, azitromycin a chinolonové preparáty, podávané po dobu 5, resp. 7 dnů. Jejich účinnost a bezpečnost je srovnatelná (5, 15, 16). Základní diagnostické kritérium pro pneumonie a rozlišení od infekcí dolních dýchacích cest tvoří tyto nálezy: akutní kašel nebo výrazné zhoršení chronického, dušnost, tachypnoe, teplota trvající déle než 4 dny a nový infiltrát na skiagramu hrudníku (17). 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 gram negativními bakteriemi. Tyto závěry mohou být modifikovány různými okolnostmi, mezi které patří geografické rozdíly, mikrobiologické metody a jiné (1, 11). Jedním z praktických skórovacích systémů hodnotící závažnost a tíži komunitní pneumonie,

je tzv. CURB-65. Jeho použití je vhodné při rozhodnutí, zda pacienta s komunitní pneumonií lze léčit ambulantně nebo za hospitalizace. Hodnotí se stav vědomí (confusion – C), urea ($U > 7 \text{ mmol/l}$), počet dechů (respiratory rate – R ≥ 30 dechů/min), krevní tlak (blood pressure – B – systolický $< 90 \text{ mm Hg}$ a diastolický $\leq 60 \text{ mm Hg}$), věk nad 65 let. Pokud jsou přítomna 2 a více uvedená kritéria, je doporučeno pacienta hospitalizovat pro zvýšené riziko komplikací a úmrtí (18). V léčbě komunitní pneumonie jsou v řadě zemí 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 (15). 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 (14, 19, 20). U kombinované léčby se očekává zkrácená doba léčení a dle provedené studie i snížení rizika mortality (21). 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 (19, 20). Aplikaci antipneumokokových chinolonů jako jediného 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 – nejsou dosud v České republice registrovány. Jsou stejně účinné jako kombinaci antibiotická léčba aminopenicilinem či cefalosporiny s makrolidy (15, 22, 23, 24). Pokud po 3 dnech nedochází ke zlepšení klinického stavu nebo progreduje radiologický nález, je třeba přehodnotit původní volbu a změnit antibiotickou léčbu. Tomu mají předcházet nové odběry biologického materiálu z dýchacích cest včetně bronchoskopických cílených aspirátů a výplachů, aby léčba mohla být již plně cílená. V těchto případech je nutné pokrýt nejen obvyklé bakteriální spektrum, ale i kmeny často rezistentní – *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* a anaerobní bakterie (25). U nozokomi-

álních 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 (6). Obvykle obsahuje v kombinaci i aminoglykosidy k pokrytí G^- bakteriální populace a preparáty s účinností na anaerobní patogeny a plísně (5). Je třeba počítat s tím, že výsledek léčby může být negativně ovlivněn řadou rizikových faktorů pacienta. Mezi nejčastější se řadí chronické kuřáctví včetně pasivního, věk nad 65 let, abúzus alkoholu, kontakt s dětmi, domácími zvířaty, nedobré sociální podmínky, špatná dentální hygiena (26).

Selhání antibiotické léčby

Selhání léčby je definováno jako inadequate odpověď na antibakteriální terapii během 72 hodin. U komunitní pneumonie se udává v 10–15 % případů. Příčin selhání antibiotické léčby může být několik. Může se jednat o nevhodně zvolené antibiotikum s ohledem na tíži a rozsah zánětu, jeho poddávkování, bakteriální rezistenci k antibiotiku, méně obvyklý patogen, inadequate imunologický stav pacienta, závažné komorbidity (25, 27). Dalším přetrvávajícím problémem je rozvoj rezistence řady respiračních patogenů především *Streptococcus pneumoniae* na četné antibakteriální preparáty, z nichž dominují beta-laktamová a makrolidová antibiotika (23, 27). Jedním z řešení je strategie „rotace“ antibiotik, která může minimalizovat další nárůst rezistence (28). Antibiotika obecně působí na bakterie narušením základních funkcí jejich životního cyklu. Bakterie se však adaptovaly tak, aby tyto zásahy překonaly. 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 (14).

Závěr

V současnosti je pro léčbu respiračních bakteriálních infekcí k dispozici široká škála

antimikrobiálních preparátů. Kromě jejich nesporného přínosu je nutné počítat i s nežádoucími účinky. Jsou jednak individuální a u každého pacienta mohou mít různé projevy. Dále je třeba zvažovat permanentní riziko rozšíření a nárůstu antibiotické rezistence k původně citlivým patogenům. Kvalifikované použití antibiotik může problém zredukovat a zabránit znehodnocení těchto preparátů. Odborné konzultace ošetřujících lékařů s antibiotickým centrem urychlí zahájení včasné a adekvátní léčby, stejně tak i vyvarování se unáhlenému a zbytečnému podání antibiotika. Tímto přístupem budeme schopni na relativně delší dobu se účinně bránit agresivním bakteriálním atakám. Racionální farmakoterapií zabráníme nárůstu nákladů na antibakteriální léčbu, zvýšené spotřebě až plýtvání a znehodnocování účinných léčiv. Je třeba si uvědomit, že neuváženým podáním antibiotika problém neřešíme, ale naopak vyvoláváme.

Literatura

1. Sechser T. Současné možnosti hodnocení účinnosti léčiv v běžné klinické praxi. Čes. -slov. Pediatr. 2004; 59: 536–538.
2. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakihi M. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics. Chest 2007; 131: 1865–1869.
3. Niederman MS. Recent advances in community acquired pneumonia. Chest 2007; 131: 1205–1215.
5. Marešová V. Nejčastější chyby a omyly v antibiotické terapii dýchacích cest. Pediatr. pro Praxi 2003; 76: 307–311.
6. Metersky ML, Sweeney TA, Getzow MB, et al. Antibiotic timing and diagnostic uncertainty in medicare patients with pneumonia. Chest 2006; 130: 16–21.
7. Kolek V. Léčba komunitní pneumonie. Medicína pro praxi 2004; 5: 46–50.
8. Kollef MH. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. Drug 2003; 63: 2157–2168.
9. Urbášková P. Surveillance antibiotické rezistence. Lékařské listy 2003; 21: 31–33.
10. Hirschmann JV. Antibiotika při běžných infekcích dýchacího ústrojí u dospělých. Jama-CS 2002; 10: 752–758.
11. Blasi F. The pathogenesis of community-acquired pneumonia. Eur Respir Rev 2004; 13: 60–84.
12. Kolář M. Antibiotická léčba zánětu plic. Klin Farmakol Farm 2006; 20: 97–99.
13. Kolek V. Komunitní pneumonie. Postgraduální medicína 2006; 6: 630–638.
14. Wenzel RP, Fowler AA. Acute bronchitis. N Engl J Med 2006; 355: 2125–2130.
15. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26: 1138–1180.
16. 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.
17. Restrepo MI, Anzueto A. Guidelines for the diagnosis and treatment of adult lower respiratory tract infections: a true „European cooperative effort“. Eur Respir J 2005; 26: 979–981.

18. Spindler C, Örtqvist A. Prognostic score systems and community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 816–823.

19. Biederman MS. Clinical significance of macrolide resistance. *Eur Respir Rev* 2004; 13: 91–95.

20. Mandell LA. Macrolides and management of community-acquired pneumonia: a review of international guidelines. *Eur Respir Rev* 2004; 13: 85–87.

21. 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.

22. 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.

23. Moellering RC Jr. The continuing challenge of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 319–321.

24. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis A, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest* 2004; 125: 2135–2139.

25. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community acquired pneumonia. *Chest* 2007; 132: 1348–1355.

26. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al. New evidence of risk factors for community acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008; 31: 1274–1284.

27. Klugman KP. Bacteriological evidence of antibiotic failure

in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl. 36): 3s–8s.

28. Běbrová E, Beneš J, Čížek J, et al. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči. *Praktické lékařství* 2003; 83: 502–515.

MUDr. Václava Bártů

Pneumologická klinika 1.LF UK a FTN sP

Vítěňská 800, 140 00, Praha 4

vaclava.bartu@ftn.cz
