

Miesto cefalosporínov v liečbe respiračných infekcií

doc. MUDr. Mária Tamášová, CSc.

Klinika pneumológie a ftizeológie LF UK a UN Bratislava

Cefalosporíny sú semisyntetické, betalaktamové, širokospektrálne, baktericídne antibiotiká s dobrou aktivitou voči G+ aj G- baktériám, s dobrým bezpečnostným profilom, ktoré sa s úspechom využívajú pri liečbe respiračných infekcií. Cefalosporíny delíme do štyroch generácií podľa vlastností ako sú antimikrobiálne spektrum, odolnosť voči β -laktamázam, schopnosť prieniku bunkovou stenou a farmakokinetické vlastnosti. Akútne respiračné infekcie sú choroby s vysokou morbiditou, ale aj mortalitou. Pacienti s respiračnými infekciami tvoria viac ako 30 % pacientov praktických lekárov, v období epidémie ešte viac. Výskyt a príznaky sú ovplyvnené meniacim sa spektrom mikrobov a ich vyvolávajúcich príčin. Napriek rôznym vyvolávateľom sú príznaky týchto ochorení veľmi podobné. V terapii infekcií sa s úspechom využívajú cefalosporíny. Najväčšou nevýhodou je vyššia cena, ktorá je v odôvodnených prípadoch vyvážená nižšou toxicitou a vysokou účinnosťou.

Kľúčové slová: cefalosporíny, cieleňá liečba, baktérie, rezistencia, respiračné infekcie.

Place of cephalosporins in the treatment of respiratory infections

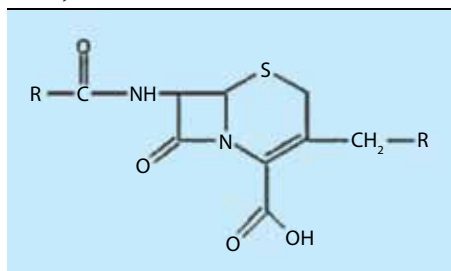
Cephalosporins are semisynthetic beta-lactam, broad-spectrum bactericidal antibiotics with good activity against G+ and G-bacteria with a good safety profile, which is successfully used in the treatment of respiratory infections. Cephalosporins are divided into four generations according to the properties such as antimicrobial spectrum, resistance to β -lactamases, the ability to penetrate the cell wall and the pharmacokinetic properties. Acute respiratory infections are diseases with high morbidity but also mortality. They account for more than 30% of patients of general practitioners, in case of epidemic even more. The incidence and symptoms are influenced by the changing spectrum of microbes and triggering causes. Despite various agents, the symptoms of these diseases are very similar. Cephalosporins are successfully used in the treatment of these infections. The biggest disadvantage is the higher price, which is however justified by lower toxicity and high efficiency.

Key words: cephalosporins, targeted treatment, bacteria, resistance, respiratory infections.

Via pract., 2013, 10(5): 170–174

Cefalosporíny sa radia do skupiny širokospektrálnych β -laktamových semisyntetických antibiotík, ich štruktúrnym základom je β -laktamový kruh, ktorý je nevyhnutný pre antibakteriálnu aktivitu. Na rozdiel od penicilínov, ktoré sú derivátmi kyseliny 6-aminopenicilínovej, cefalosporíny sú derivátom kyseliny 7-aminocefalosporánovej. β -laktamový kruh je rezistentný voči penicilínázam, ktoré produkujú najmä stafylokoky. Bočné reťazce sú dôvodom existencie širokej škály cefalosporínov, menia antibakteriálne spektrum, stabilitu voči β -laktamázam, kinetiku a metabolizmus cefalosporínov (1). Cefalosporíny boli do klinickej praxe zavedené v roku 1964. Prvým cefalosporínom, ktorý bol uvedený na farmaceutický trh bol cefalotín, odvtedy sa táto skupina rýchlo rozrástla o ďalšie preparáty (2). Mechanizmus účinku je podobný pri všetkých

Obrázok 1. Základ cefalosporínov tvorí β -laktamové jadro (3)



β -laktamových antibiotikách, inhibícia bunkovej steny má za následok oslabenie steny baktérií, ktorú rozpustia (2). To sa deje zásahom do syntézy peptidoglykán, ktorý poskytuje mechanickú stabilitu bunkovej steny baktérie. Je pozorovaný dobrý prienik do tekutín, horší do buniek. Biologický polčas je krátky, väčšina je vylučovaná močom. Rytmus podania po 4–6 hodinách alebo po 8 až 12 hodinách (3). Cefalosporíny delíme do štyroch generácií na základe antibakteriálnej aktivity proti G+ a G- baktériám a na základe vlastností, ako sú odolnosť voči β -laktamázam, schopnosť prieniku bunkovou stenou, farmakokinetické vlastnosti (3).

Najslabšiu aktivitu proti G- baktériám majú látky patriace do I. generácie, sú však účinnejšie proti G+ v porovnaní s II. a III. generáciou. Ich účinnosť je široká, smerom od prvej ku štvrtej generácii sa znižuje účinnosť na G+ a pribúda účinnosť

na G- patogény. Voči cefalosporínu sú rezistentné oxacilín rezistentné stafylokoky, *Enterococcus faecalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium* a *Chlamydomydia pneumoniae*, mykobaktérie.

Farmakokinetika. Cefalosporíny podávané v perorálnej forme sú stabilné v kyslom pH žalúdka, preto môžu byť podávané touto cestou. Dobre sa resorbujú z gastrointestinálneho traktu, dobre prenikajú do tkanív a tekutín, slabo sa viažu na proteíny plazmy, horšie prenikajú do buniek, niektoré prenikajú aj cez hematoencefalickú bariéru, dobre prenikajú placentou, majú krátky biologický polčas a sú vylučované obličkami, renálnou tubulárnou sekréciou v nezmenenej forme. Ich účinok je nezávislý od koncentrácie.

Nežiaduce účinky. Cefalosporíny sú dobre tolerované, majú veľmi málo nežiaducich účinkov, ojedinele sa môžu vyskytnúť kožné alergické prejavy, bolesti kĺbov, lieková horúčka, eozinofília, neutropénia, trombocytopenia,

Tabuľka 1. Prehľad klasifikácie a spektra účinnosti cefalosporínov (1)

I. generácia	II. generácia	III. generácia	IV. generácia
penicilínázu produkujúce, na meticilín citlivé stafylokoky a streptokoky, niektoré <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus</i>	širšie spektrum proti G- baktériám, aktivita zachovaná proti G+, väčšia odolnosť voči β -laktamázam	rozšírené spektrum proti G-, znížená účinnosť voči G+ kmeňom, vhodné pri nozokomiálnych infekciách	rozšírené spektrum proti G- a rovnaká účinnosť proti G+ ako I. generácia, väčšia odolnosť voči β -laktamázam ako pri III. generácii

tromboflebitída po venózne aplikácii, býva tiež nauzea, hnačky, dysmikróbia, psedomembránová kolitída, najzávažnejšou komplikáciou je anafylaktický šok (4).

Rezistencia na cefalosporínové antibiotiká môže vzniknúť tvorbou betalaktamáz, zmenou väzobných miest pre antibiotikum, znížením permeability membrány, aktívnym vylučovaním antibiotika z bunky.

Indikácie. Cefalosporíny sa využívajú buď cielene, na základe výsledku kultivácií spúta, z materiálu získaného z BSC, laváže z bronchov alebo empiricky v prípade závažných akútnych infekcií, keď nie je možné čakať na výsledok kultivácie. Zásadou v liečbe je najprv použiť lieky z nižších generácií.

Cefalosporíny I. generácie

Antimikrobiálne spektrum. Preparáty tejto skupiny majú vysokú účinnosť na G+ streptokoky, stafylokoky, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Nie je potvrdená citlivosť na oxacilín alebo meticilín rezistentné stafylokoky. Účinnosť na G– je nízka.

Indikácie: sú G+ nozokomiálne aj komunitné infekcie, hlavne stafylokoky, G– kmene je možné liečiť iba po dokázaní citlivosti. MRSA (meticilín rezistentný *Staphylococcus aureus*) je na cefalosporíny rezistentný. Väzba antibiotika na proteíny je 70 – 80 %, dobre preniká do tekutín (aj do kostí, tonzíl, nie do mozgomiechového moku). Vylučuje sa močom, treba však kontrolovať funkciu obličiek (pozor na zlyhanie obličiek). Tabuľka 1 uvádza prehľad klasifikácie a spektra účinnosti cefalosporínov.

Aplikácia: je možné ich použiť pri sepe neznámej etiológie (+ aminoglykozidy), profylakticky v chirurgii, pri endokarditíde, infekciách mäkkých tkanív, kostí, kĺbov (5).

Rezistencia: *Enterobacter cloacae*, *Proteus*, enterokoky, *Pseudomonas aeruginosa*, species *Acinetobacter*.

Cefalosporíny II. generácie

Antimikrobiálne spektrum: dobre účinkujú na G+ baktérie, rovnako účinné ako cefalosporíny I. generácie, na G– účinkujú lepšie ako cefalosporíny I. generácie, na *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a *Proteus mirabilis*, tu je účinnosť vyššia. Rozšírené spektrum o ďalšie G– (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*).

Indikácie: nemocničné a komunitné G– infekcie (tam, kde nefungujú cefalosporíny I. generácie pri kultivačnom dôkaze *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*, pri faryngitíde,

epiglotitíde, otitíde, bronchitíde, pri zápaloch močových ciest, kože, pri pneumóniách.

Parenterálne podanie cefuroximu je výhodnejšie, má dlhší biologický polčas, nemá riziko krvácajúcich stavov.

Aplikácia: využíva sa v liečbe **bakteriálnej bronchitídy, komunitnej pneumónie, otitídy, sinusitídy, epiglotitídy** (5, 6). Tabuľka 2 uvádza rozdelenie cefalosporínov podľa generácií.

Cefalosporíny III. generácie

Antimikrobiálne spektrum: majú širšie spektrum aktivity voči **G– baktériám, dobrý účinok** na *Proteus vulgaris*, *Providentia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter cloacae*, účinný na *Pseudomonas aeruginosa*. **Preparáty tejto skupiny sú o niečo menej účinné na G+ ako cefalosporíny I. generácie**, sú menej účinné voči stafylokokom. Je to **skupina protipseudomonádových cefalosporínov** – ceftazidím, cefoperazón, cefepim. Niektoré cefalosporíny sú odolné voči β -laktamázam nemocničných kmeňov. Tu sa objavujú **ESBL** (Extended-Spectrum Beta-Lactamases kmene). Širokospektrálne β -laktamázy hydrolyzujú cefalosporíny III. generácie – tvorí ju *Klebsiella pneumoniae* (enterobaktérie). Cefalosporíny III. generácie nemajú byť používané v monoterapii! (je možný vznik rezistencie) (7, 8)

Indikácie: pri G– infekciách rezistentných na II. generáciu (sepsa, pneumónia, pyelonefritída, vnútrobrušné/panvové infekcie), zmiešané aeróbne/anaeróbne G+ aj G– infekcie, meningitídy, pseudomonádové infekcie (+ aminoglykozidy), infekcie vyvolané *Haemophilus influenzae*. Prenikajú dobre do mozgomiechového moku, **sú vhodné na terapiu novorodeneckej a dojčenskej meningitídy.** Vylučujú sa obličkami v 50 – 60 %. **Ceftazidím** je určený na parenterálne podanie.

Cefoperazón je širokospektrálne, parenterálne antibiotikum dobre účinné proti *Pseudomonas aeruginosa*. Pri ťažkých infekciách je vhodná kombinácia s aminoglykozidmi. Vylučuje sa do žlče (podanie pri obličkovom zlyhaní). Je málo účinný proti *Enterobacter*.

Cefsulodin – podáva sa parenterálne, poniecháva sa iba proti *Pseudomonas aeruginosa* (2).

Cefalosporíny III. generácie pre per os podanie

Sú nejednotné názory na ich užitočnosť, mali by dokončovať liečbu po parenterálnych antibiotikách. **Cefixim** pre per os podanie – najúčinnnejší z cefalosporínov III. generácie proti: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*. Neúčinný je proti G+ kokom (stafylokoky).

Tabuľka 2. Rozdelenie cefalosporínov podľa generácií (5)

Cefalosporíny I. generácie	cefapirín, cefalexin, cefazolín, cefalotín, cefadroxil
Cefalosporíny II. generácie	cefaklor, cefamandol, cefuroxim, cefoxitín, cefuroxim axetil, cefprozil
Cefalosporíny III. generácie	cefixim, cefoperazón, ceftazidím, ceftriaxon
Cefalosporíny IV. generácie	cefpirom, cefepim

Indikácie: infekcie dýchacích ciest, streptokoková faryngitída, bronchitída, močové infekcie (ceftibuten, cefetamet, pivoxil – per os).

Antimikrobiálne spektrum: je nižšia účinnosť voči stafylokokom, ale dobrá účinnosť voči ostatným G+ kokom, najvyššia účinnosť na G– zo všetkých cefalosporínov (vrátane *Proteus mirabilis*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*). Tiež sa označujú ako protipseudomonádové cefalosporíny. Odolnosť voči β -laktamázam je vyššia než u I. a II. generácie, ale aj na nerezistentné širokospektrálne β -laktamázy, preto by nemali byť aplikované v monoterapii (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon, cefsulodin, co-cefoperazon (cefoperazon + sulbactam) je vynikajúco účinný proti kmeňom G– baktérií, ktoré spôsobujú najčastejšie respiračné infekcie získané v komunite, i proti G– enterobaktériám, ktoré spôsobujú uroinfekcie a často sú i patogénmi nozokomiálnych infekcií (8, 9). Z G+ mikroorganizmov je táto skupina antibiotík účinná proti streptokokom. Je vysoko stabilný proti plazmidmi sprostredkovaným penicilínázam a cefalosporinázam. Preparáty tejto skupiny majú vynikajúcu biologickú dostupnosť, čo predikuje ich klinickú účinnosť v liečbe infekcií horných aj dolných dýchacích ciest a uroinfekcií, ale aj v liečbe akútnej tonzilitídy, zápalu stredného ucha, sinusitídy, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy a komunitných pneumóniách, kde ho možno použiť i ako súčasť kombinovanej liečby u pacientov z rizikových skupín. Indikované sú i v liečbe komplikovaných uroinfekcií. Zvlášť výhodné je jeho využitie tam, kde nemožno podávať fluorované chinolóny, predovšetkým u detí do 15 rokov a u žien, u ktorých nemožno vylúčiť graviditu. Môžeme ich s úspechom použiť i v sekvenčnej liečbe respiračných infekcií a uroinfekcií (9).

Cefalosporíny IV. generácie

Antimikrobiálne spektrum: majú vysokú účinnosť proti G+ aj proti G– baktériám, vrátane *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*.

Tabuľka 3. Najčastejšie patogény pri exacerbácii chronickej bronchitídy (15)

Vyvolávateľ	Percentuálne zastúpenie
<i>Haemophilus influenzae</i>	30 – 70 %
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10 – 20 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 – 15 %
Atypické baktérie: <i>M. pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i>	10 – 15 %

Rezistencia: sú odolné voči β -laktamázam viac než cefalosporíny III. generácie a teda je aj vyššia odolnosť voči vzniku rezistencie.

Indikáciami sú: sepsa, meningitída, ťažké infekcie dolných dýchacích ciest, močové infekcie, infekcie mäkkých tkanív, kože, liečba infekcie vyvolanej *Pseudomonas aeruginosa*, ťažké vnútrobrišné infekcie. Preparáty **cefpirom, cefepim sú** účinné na *Enterobacter*, *Citrobacter* (rezistentné na III. generáciu). Využívajú sa v liečbe sepsy, meningitíd, **ťažkých infekcií dýchacích ciest, komplikovaných infekcií močových ciest, infekcií kože, mäkkých tkanív, nozokomiálnych infekcií, pseudo-monádových infekcií (+ aminoglykozidy), infekcií brucha (+ antibiotiká účinné proti anaeróbom) (8, 9)**.

Rezistencia na cefalosporíny

Za krátke obdobie niekoľkých minulých rokov sme svedkami rýchleho a veľmi prekvapujúceho rozvoja celosvetového výskytu nozokomiálnych kmeňov G⁻ baktérií rezistentných na betalaktámové antibiotiká vrátane cefalosporínov III. a IV. generácie a na rezervné, dosiaľ veľmi účinné karbapenémové antibiotiká – imipeném a meropeném (10). Zmenili sa a značne rozšírili najmä kmene G⁻ baktérií, schopných produkovať početné nové, celkom nečakané typy enzýmov inaktivujúcich uvedené druhy či triedy antibiotík. Zistenie o týchto skupinách enzýmov produkovaných niektorými G⁻ baktériami: ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamases) – enzýmy prenášajúce rezistenciu na penicilíny a cefalosporíny vyšších generácií. Cefalosporíny patria do skupiny tzv. vyšších generácií, ako aj karbapenémy, a boli až do 80. rokov minulého storočia dôležitými členmi skupiny tzv. rezervných antibiotík (11). Transferabilnosť génov kódujúcich rezistenciu na cefalosporíny, meropeném a imipeném, však postupne ohrozuje ich účinnosť na baktérie. Prejavuje sa čoraz častejšie multirezistenciou aj na tieto dôležité a zatiaľ nenahraditeľné antibiotiká. Kritická situácia v prenosnej rezistencii na uvedené antibiotiká začína nadobúdať najmä v prvej dekáde

tohto storočia hrozivý obraz a medzinárodný až medzikontinentálny rozmer vývoja nových typov prenosných baktériových enzýmov β -laktamáz s rozšíreným spektrom negatívnych účinkov na cefalosporíny (ESBL) a na nové triedy karbapenémáz, vyvolávajúcich rezistenciu mikróbov na imipeném a meropeném. Ako ESBL sa označujú β -laktamázy schopné inaktivovať aj cefalosporíny III. a IV. generácie (cefotaxim, ceftazidim a iné) (12).

Infekcie horných dýchacích ciest

Akútne respiračné infekcie sú charakterizované zápalom niektorých častí alebo všetkých úsekov respiračného systému. Akútne respiračné infekcie postihujú najčastejšie horné, ale aj dolné dýchacie cesty. Dospelí trpia v priemere 2 – 6-krát ročne na nejakú infekciu dýchacích ciest. Ochorenie je dobre liečiteľné, problém nastáva, ak pacient chorobu prechodí alebo má zníženú obranoschopnosť organizmu. Infekcie horných dýchacích ciest spôsobené pneumokokmi, či už ako lokalizované ochorenie ako napríklad akútna otitis media, faringitída, tonzilitída, sinusitída alebo sepsa. V súčasnosti pozorujeme posun v patogénoch spôsobujúcich respiračné bakteriálne ochorenie smerom k *Streptococcus pneumoniae* citlivých na penicilín, β -laktamáza pozitívnym *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Je potrebné taktiež očakávať posun v prístupe k liečbe, hlavne z pohľadu infekcií dýchacích ciest získaných v komunite (13). Symptomatická terapia infekcií horných dýchacích ciest by mala byť orientovaná na maximalizáciu zmiernenia najdôležitejších symptómov. Dostatok tekutín, prípravky dostupné bez predpisu v lekárňach ako napr. nosové spreje, vitamíny a nesteroidové protizápalové lieky, antipyretiká bývajú najčastejšou prvou voľbou pri podobných problémoch. Aj keď vírusy spôsobujú väčšinu týchto infekcií, neustále sa v terapii týchto pacientov bežne vyskytujú antibiotiká – kombinácie amoxicilínu a klavulanátu, čo môže byť príčinou produkcie β -laktamáz. Ďalšou možnosťou sú aj dlho používané cefalosporíny III. generácie, ktoré sú vhodnou voľbou pri liečbe infekcií horných dýchacích ciest vyvolaných *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Tak ako pri väčšine β -laktámových antibiotík, baktericídna účinnosť cefalosporínov III. generácie je daná inhibíciou syntézy bakteriálnych bunkových membrán. Vďaka svojej chemickej štruktúre sú cefalosporíny vysoko stabilné voči β -laktamázam, nie sú však stabilné voči niektorým cefalosporinázam, ktoré

sú sprostredkované chromozómami, ako sú u baktérií *Citrobacter*, *Enterobacter* a *Bacteroides*. Pri liečbe infekcií spôsobených *Streptococcus pyogenes*, čo je približne 8 – 10 % zo všetkých infekcií horných dýchacích ciest, sa má terapeutická dávka podávať najmenej 10 dní (14).

Zápaly dolných dýchacích ciest

Až 80 % bronchitíd u detí a 50 % u dospelých má vírusovú etiológiu (rhinovírus, influenza A,B, parainfluenza, adenovírusy), zvyšok bronchitíd má bakteriálnu etiológiu. Vyvolávateľmi sú *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. Vyšší výskyt týchto ochorení sa zaznamenáva v jesenných a zimných mesiacoch v súvislosti so zvýšeným výskytom akútnych respiračných ochorení horných dýchacích ciest. Bronchitída môže byť klasifikovaná buď ako akútna alebo chronická. Akútna bronchitída môže byť definovaná ako akútna bakteriálna alebo vírusová infekcia dýchacích ciest u predtým zdravých pacientov bez anamnézy chronického ochorenia. Najčastejšie je spôsobená vírusovou infekciou, a preto antibiotická liečba nie je indikovaná. Dýchacie cesty sú osídlené *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pneumoniae* alebo *Moraxella catarrhalis* (15). Tabuľka 3 zobrazuje najčastejšie patogény pri exacerbácii chronickej bronchitídy.

Zápal pľúc sa vyskytuje v rôznych situáciách a liečba sa musí líšiť v závislosti od situácie. Ochorenie je klasifikované ako v komunite alebo v nemocnici získané, v závislosti od toho, kde pacient bol infikovaný. Ochorenie môže byť život ohrožujúce u starších pacientov, alebo tých, ktorí majú zníženú imunitu. Rizikovou skupinou sú pacienti so závažnými ochoreniami, onkologickí, ťažkí fajčiari, alkoholici, drogový závislí, ľudia žijúci v sociálnych zariadeniach. Najčastejším vyvolávateľom pneumónie je *Streptococcus pneumoniae*. Etiologické agens býva identifikované i u dobre organizovaných štúdií iba v 50 – 70 % prípadov. K nákaze prichádza aspiráciou endogénnych mikróbov z nasofaryngu, inhaláciou kvapôčok od iného pacienta. V rozvoji zápalu pľúc majú vplyv prirodzené imunitné bariéry i zápalové bunky. Uplatňujú sa v rôznych fázach zápalu a môžu mať ochranné alebo poškodzujúce funkcie. Súhra týchto aktivovaných buniek je ovplyvnená geneticky a vedie k úplnej reparácii alebo k ireverzibilnému poškodeniu funkčných jednotiek alveolov, respiračných bronchiolov, väčšinou formou premeny na väzivovú štruktúru (16).

Hlavní vyvolávatelia zápalu pľúc a ich charakteristika:

Streptococcus pneumoniae je významným G+ ľudským patogénom, hlavne u starších a polymorbídnych pacientov. Predpokladá sa, že je najčastejšou príčinou pneumónií komunitných aj nozokomiálnych. Pneumónia má prudký priebeh s vysokými teplotami, triaškami, často vzniká pohrudničný výpotok. Môže prísť k rozpadu infiltrátov a vzniku abscesov alebo empyému (17). Tento vyvolávateľ je príčinou aj iných ochorení, ako akútneho zápalu paranazálnych dutín, zápalu stredného ucha, meningitída s bakteriémiou, sepsa, osteomyelitída, septická artritída, peritonitída, perikarditída a mozgový absces (2). Pneumokoková pneumónia je častejšia u veľmi mladých a tiež veľmi starých polymorbídnych pacientov. Pre optimálne vedenie liečby zápalu pľúc u pacienta musí byť ohodnotená závažnosť, identifikácia pôvodcu a citlivosť na antibiotiká. Pri pneumóniách vyvolaných pneumokokom je možné aplikovať aminopenicilíny s inhibítorom β-laktamáz, makrolidy, cefalosporíny I. generácie, cotrimoxazol, tetracyklíny (2, 18). Tabuľka 4 uvádza najčastejšie patogény komunitnej pneumónie. Tabuľka 5 uvádza najčastejšie patogény nozokomiálnej pneumónie.

Haemophilus influenzae osídľuje horné cesty dýchacie, má ciliotoxické účinky, vyvoláva pneumónie predovšetkým u fajčiarov a pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc hlavne po vírusovom ochorení. V 10 % sa zistí produkcia β-laktamáz. Okrem pneumónií môže vyvolať meningitídy, epiglotitídy, septické artritídy. V liečbe sa odporúča aplikovať aminopenicilíny s inhibítormi β-laktamáz, makrolidy, tetracyklíny, cotromoxazol (17, 18).

Moraxella catarrhalis je G– baktéria, osídľuje dýchacie cesty imunokompromitovaných pacientov, môže byť príčinou pneumónie. Značný počet kmeňov produkuje β-laktamázy. Tieto baktérie môžu spôsobiť zápal stredného ucha, bronchitídu, sinusitídu, laryngitídu, meningitídu, konjunktivitídu, akútneho zápalu uretry, otitídu, septickú artritídu, endokarditídu. Starší pacienti a dlhodobo ťažkí fajčiari s CHOCHP – u nich je *M. catarrhalis* spojená s pneumóniou rovnako ako exacerbáciou CHOCHP. Tento kmeň vykazuje odolnosť proti ampicilínu, pretože produkuje enzým β-laktamázu. V terapii sa odporúčajú aminopenicilíny, aminopenicilíny s inhibítormi beta-laktamáz, makrolidy, tetracyklíny, cotromoxazol.

Staphylococcus aureus je G+ kok, produkuje koagulázu, je vyvolávateľom pneumónie u starších pacientov s komorbiditou, u pacientov po viróze, u obyvateľov sociálnych zariadení.

Tabuľka 4. Etiológia komunitnej pneumónie (17)

Vyvolávateľ	Percentuálne zastúpenie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19,3 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,2 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11,3 %
<i>Legionella species</i>	1,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	3,3 %
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8,0 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2 %

Tabuľka 5. Etiológia nozokomiálnej pneumónie (17)

Vyvolávateľ	Percentuálne zastúpenie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25,9 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,3 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	7,5 %
<i>Legionella species</i>	4,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	4,0 %
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7,0 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,4 %

Pneumónia má častejšie rozpadový charakter, prítomné bývajú aj abscesy, folikulitída, furunkul, karbunkul), infekcie popálenín, tonzilitídy, otitídy, pneumónia, meningitídy, empyém, endokarditídy, osteomyelitídy, puerperálna sepsa, septikémia s metastázami do rôznych orgánov, pemfigus. Výskyt nosičstva je asi u 20 – 50 % populácie, pričom u zdravotníckeho personálu býva nález stafylokokov vyšší. Liečba nosičov antibiotikami nebyva úspešná. Odporúčaným liekom je oxacilín, aminopenicilín, inhibítory β-laktamáz, cefalosporíny I. a II. generácie, makrolidy a fluorochinolóny, individuálne linkozamidy alebo glykopeptidy. Nemocničné kmene bývajú vysokorezistentné. Stúpa tiež výskyt meticilín rezistentných kmeňov MRSA.

Gramnegatívne enterobaktérie *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* sú príčinou ochorení u starších pacientov s komorbiditami a pri nozokomiálnych nákazách. Typická býva pneumónia s rozpadmi, Friedländerov agens. V terapii sú odporúčané cefalosporíny II. a III. generácie, aminopenicilíny s inhibítormi β-laktamáz, fluorochinolóny, aminoglykozidy, karbapenémy.

Pseudomonas aeruginosa je G– baktéria, kolonizuje porušené dolné dýchacie cesty. Najčastejšie sú kolonizovaní pacienti s bronchiektáziami a cystickou fibrózou, môže byť príčinou kanylových sepsí, intravenózných katétrov, endobronchiálnych stentov. Infekcia polyrezistentnými kmeňmi má vysokú mortalitu. V terapii sa využívajú fluorochinolóny,

Tabuľka 6. Odporúčaná ATB liečba pneumónií podľa vyvolávateľa (20)

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	penicilíny, aminopenicilíny/ inh. β-laktamáz, cefalosporíny I , makrolidy
<i>Haemophilus influenzae</i>	aminopenicilíny/inh. β-laktamáz, makrolidy, tetracyklíny
<i>Staphylococcus aureus</i>	oxacilín, cefalosporíny I a II , makrolidy
<i>Moraxella catarrhalis</i>	aminopenicilíny/ inh. β-laktamáz, makrolidy, tetracyklíny
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	makrolidy, tetracyklíny, fluorochinolóny
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cefalosporíny II a III , fluorochinolóny, aminopenicilíny
<i>Escherichia coli</i>	cefalosporíny II a III , aminopenicilíny/ inh. β-laktamáz
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	fluorochinolóny, aminoglykozidy, penicilíny, cefalosporíny III
<i>Morganella morganii</i>	aminoglykozidy, penicilíny, cefalosporíny II a III
MRSA	vankomycín, linezolid, teikoplanín

aminoglykozidy, karbapenémy, pseudomonádové penicilíny a cefalosporíny (18, 19). Tabuľka 6 zobrazuje odporúčanú ATB liečbu pneumónií podľa vyvolávateľa.

Racionálna empirická liečba

Vo väčšine prípadov nie je známy pri zistení pneumónie vyvolávajúci agens. Racionálne antibiotikum je treba vybrať na základe konkrétnej epidemiologickej situácie. Ambulantne je nutné podať antibiotiká do 4 až 8 hodín perorálne. Racionálnosť empirickej liečby spočíva vo výbere antibiotika s dobrou toleranciou a vhodným spektrom účinku na respiračné patogény. Liečebný efekt možno hodnotiť do 48 hodín od začatia terapie (21). Vo väčšine krajín Európy prevažuje názor, že by sa malo začať liečiť s antibiotikom s dobrým spektrom pre respiračné patogény, ktoré dobre preniká do pľúc, napr. makrolidové antibiotikum alebo fluorochinolóny (moxifloxacin, gatifloxacin). Pri závažnejších pneumóniách u hospitalizovaného pacienta sa antibiotiká kombinujú. Je vhodné použiť aj kombináciu baktericídnych a baktériostatických antibiotík na zvýšenie účinnosti liečby, tiež s ohľadom na nárast rezistencie patogénov (22, 23).

Záver

Cefalosporíny sú semisyntetické, β-laktámové, baktericídne antibiotiká so širokým spektrom účinku, majú dobrú protistafylokokovú aktivitu, tiež sú účinné na enterobaktérie, klebsiely

a pseudomonády. Sú to antibiotiká s vysokým terapeutickým indexom a nízkym toxickým profilom. V liečbe respiračných infekcií horných aj dolných dýchacích ciest zaberajú popredné miesto. Podávajú sa buď samostatne, pri závažnejších infekciách v kombinácii. Je vhodné použiť kombináciu baktericídnych a bakterios-tatických antibiotík na zvýšenie účinnosti liečby. Konzultácia antibiotického strediska je vždy vhodná a výber antibiotík prebieha s ohľadom na epidemiologickú situáciu a na nárast rezisten-cie patogénov. U ľahších infekcií je možné využiť liečbu perorálnu iba samotným cefalosporínom, pri závažnejších infekciách je nutné k cefalospo-rínu pridať makrolidy, fluorochinolóny, prípadne aminoglykozidy.

Literatúra

- Mirossay L, Mojžiš J, a kol. Základná farmakológia a farma-koterapia. Equilibria. 2006; 267–270.
- <http://referaty.atlas.sk/prirodne-vedy/biologia-a-geolo-gia/22549/?page=9>
- <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Cefalosporiny/>
- Lincová D, Farghali H, et al. Základní a aplikovaná farma-kologie. 2. vydání. Praha: Galén, 2007.
- <http://www.uic.edu/pharmacy/courses/pmpr342/itoka-zu/cephalosporins.html>
- Martínková J, Mičuda S, Cermanová J. Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium 2010 [on-line]. [cit. 2010-05 http://www.lfhk.cuni.cz/farmakol_pred/prednbak.htm].
- Spector S. Review of the properties and features of cefti-buten: a new orally active antibiotic. Infect Dis Clinical pract 1995; 4(Suppl 2): 113–123.
- Čiarková Oľga, et al. Mikrobiológia pre študentov zubné-ho lekárstva. Praha: Karolinum, 2004.
- Richard L, Sweet T, Ronald S. Infections Diseases. Lippincott Williams & Wilkins, pp 400. 10. D'Arezzo S, Principe L, Capone A, Petrosillo N, Petrucca A, Visca P. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multidrug resistant Acinetobacter baumannii. J Antimicrob Chemother. 2011; 66: 54–61.
- Blahová J, Babálová M, Králiková K, Krčméry V. Lek Obz. 2011; 60(7–8): 310–314.
- Kollef MH. New antimicrobial agents for methicilin re-sist Staphylococcus aureus. Crit. care resc. 2011; 4: 282–286.
- <http://www.upjs.sk/public/media/7402/2012-10-25-MEDICALPRACTICE-infekcie-hornych-dychacich-ciest.pdf>
- <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/pulmonary/acute-bacterial-exacer-bation-chronic-bronchitis/>
- Balter MS, La Forge J, et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Can Respir J. 2003; 10(Suppl B): 3B–32B.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. Surviving sepsis. Inter-national guidelines for management of severe sepsis and sep-tic shock. Crit Care Med. 2008; 36: 296–327.
- Woodhead M. A review of its antibacterial activity, phar-macokinetic properties and clinical efficacy. Drugs Eur Res-pir J. 2002; 20(suppl36): 20–27.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Cam-pbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Nieder-man MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007; 44(Suppl 2): S27–S72.
- Kolek V. Diagnostika a liečba komunitne získané pneu-monie dospelých. Standard léčebného plánu. In: Forýtko-vá I, Bourek A. Programy kvality a standardy léčebných po-stupů. Resp. 2006.
- Kolek V, Kašák V, a kol. Pneumologie. Maxdorf 2012, s. 423.
- Boudouin VS. The pulmonary physician in critical care. Cri-tical care management of community acquired pneumonia. Thorax 2002; 57: 267–271.
- Koleff MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health care associated pneumonia. Chest 2005; 128: 3854–3862.
- Guidelines for management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J. 2005; 26: 1138–80.

doc. MUDr. Mária Tamášová, CSc.

Klinika pneumológie a ftizeológie LF
UK a UNB

Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

tamasovamaria@pobox.sk

