

POUŽITÍ ANTIBIOTIK V PRIMÁRNÍ PEDIATRICKÉ PRAXI

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Infekční klinika na Bulovce, Praha

Problém antibiotické rezistence v ČR v různém rozsahu zasáhl všechny bakteriální původce humánních invazivních i lokálních infekcí v nemocnicích i v komunitě. Byl akcelerován počátkem 90. let exponenciálním nárůstem spotřeby antibiotik po uvolnění kvalifikované regulace jejich užívání (17, 18). Zlepšení kvality používání antibiotik a snížení jejich spotřeby omezováním jejich preskripce tam, kde je z hlediska etiologie považována za neúčelnou, a uvážlivý přístup k preskripci může snížit rostoucí trendy antibiotické rezistence bakterií v komunitě a uchovat účinnost starších i nových léků. Nejvyšší spotřeba antibiotik je u respiračních infekcí, na dalším místě jsou močové infekce, u obou je důležitá znalost správných mikrobiologických podkladů (7), kožní infekce tvoří méně než 10%.

Klíčová slova: antibiotika, antibiotická rezistence, lék volby, alternativní volba.

THE ANTIBIOTIC USE IN PRIMARY PEDIATRIC CARE

The problem of antibiotic resistance in the Czech Republic has touched to various extent all bacterial agents of invasive and local infections in hospitals and communities. The improvement in quality of antibiotic use and decrease of antibiotic use by limitation of its prescription in cases not considered being effective and responsible approach to prescription could decrease growing trends of antibiotic resistance of bacteria in community with preservation of efficacy of old and new medications. The highest consumption of antibiotics is in respiratory infections followed by urinary tract infections and skin infections. The knowledge of indications and correct antibiotic practice enables to solve the problem and preserve antibiotics even for future.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, drug of choice, alternative drugs.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(5): 292–298

Úvod

Antibiotika se v pediatrii používají již několik desetiletí a některé antibiotické skupiny jsou prověřeny řadou klinických zkušeností. U nových léčivých přípravků se klinické studie u dětí neprovádějí a v nových indikacích se vychází především z experimentálních a preklinických studií a klinických zkušeností u dospělých. Obecně řečeno, u použití nových antiinfekčních přípravků se musí jednat o stav život ohrožující bez možnosti jiné, bezpečnější alternativy a profit musí převažovat nad možným rizikem. Do skupiny léčivých přípravků s rizikem pro rostoucí organismus patří například tetracykliny, které se nepoužívají u dětí mladších 8 let, a fluorochinolony, kde věková hladina pro použití je ještě vyšší (tabulka 1). Obě tyto léčivé skupiny lze použít jen za mimořádných okolností. Informovaný souhlas rodičů je samozřejmostí. Některé skupiny antibiotik mohou působit nefrotoxicky, ototoxicky, hepatotoxicky či mohou poškozovat centrální nervový systém. I v těchto antibiotických skupinách jsou léčivé přípravky s nižší toxicitou, kterým se dává přednost v pediatrické indikaci (13).

A. Betalaktamová antibiotika

Do této skupiny patří všechna antibiotika, v jejichž strukturálním jádru je přítomen 4členný betalaktamový kruh. Jeho neporušenost je základní podmínkou účinnosti každého betalaktamového antibiotika. Betalaktamový kruh je rozkládán penicilinázou a dalšími betalaktamázi bakterií. Mechanismus účinku všech betalaktamových antibiotik je inhibice

syntézy buněčné stěny bakterií vazbou na specifické proteiny (PBPs–Penicillins Binding Proteins).

1. **Peniciliny** patří v pediatrické praxi k nejčastěji používaným již od novorozeneckého věku. Patří mezi prakticky netoxické léky a jejich dávku lze mnohonásobně zvýšit až na dávku farmakologickou. Používají se jak v těhotenství, tak i u nezralých a nedonošených dětí, u nichž se však vzhledem k nezralosti ledvin a prodloužení jejich eliminace z organismu prodlouží interval podání (5). Dávkování u jednotlivých léčivých přípravků je uvedeno v tabulce 2.

a) **Základní peniciliny.** Patří k nejdéle používaným antibiotikům vůbec. V pediatrii se používají již od novorozeneckého věku. Z jejich nepříznivých účinků připadá u úvahy hypersenzitivita buďto časného typu – anafylaktická reakce, která vzniká obvykle do 30 minut po aplikaci, nebo pozdního typu vznikající po hodinách až

dnech – toxoalergický exantém. Zvláštním typem komplikace je Hoigne`ho syndrom, který vzniká v důsledku mikroembolizace, dostane-li suspenze penicilinu do oběhu. Jedná se o náhlý stav s poruchou vědomí, hypotenzí a někdy s křečemi, který se objeví během nitrosvalové aplikace prokain penicilinu či benzatin penicilinu nebo bezprostředně po ní. Odezívá během několika minut, má zpravidla benigní průběh. Vzácne však byly popsány i závažné komplikace. Prevencí těchto stavů je správná aplikace – aplikovat suchou jehlou hluboko nitrosvalově (5, 12).

Benzylpenicilin (krystalický penicilin G) je lékem volby: u meningitidy a sepse způsobené meningokoky, pneumokoky a streptokoky, u pneumokokové pneumonie, endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky, u těžké streptokokové a klostridiové infekce měkkých tkání, u anaerobní infekce vyvolané

Tabulka 1. Kategorie rizika antibiotik v těhotenství pro plod a v laktaci a u novorozence (dle FDA)

Kategorie	Interpretace
A	Kontrolované studie u těhotných žen neprokázaly žádné riziko pro plod v žádném trimestru gravidity.
B	Není žádná evidence rizika u lidí. Dobře kontrolované studie neprokázaly žádné riziko poškození plodu navzdory vedlejším účinkům u zvířat, nebo chybí studie u lidí, ale experimentální studie u zvířat byly bez rizika na plod. Postižení plodu je málo pravděpodobné, ale určité riziko existuje.
C	Riziko nelze vyloučit. Dobře kontrolované lidské studie chybí a studie u zvířat buď ukazují riziko postižení plodu, nebo jsou nedostatečné či chybí. Vzhledem k možnému riziku postižení plodu musí benefit významně převyšovat riziko použití.
D	Pozitivní evidence rizika. Studie u lidí nebo postmarketingová data prokázaly riziko pro plod. Lze je použít pouze tam, kde benefit použití převažuje nad rizikem – u život ohrožujících stavů, u nichž nelze použít bezpečnější léčivý přípravek nebo tento je neúčinný.
X	Kontraindikované v těhotenství. Studie u lidí či zvířat, cílené či postmarketingové studie prokázaly a registrovaly abnormality plodu, nebo taková rizika, která jsou zcela jasně vyšší než benefit pro pacienta.

Tabulka 2. Dávkování antibiotik v dětském věku (1, 5, 13)

Antibiotická skupina	Dávkování
A. Přírodní peniciliny	Prokain PNC G: děti starší 3 let 25-50 kIU/kg každé 24 hodiny nitrosvaľově, adolescenti 1,0 – 1,5 MIU. Benzatin PNC G (pendepon): děti starší 3 let 25–50 kIU/kg jednorázově nitrosvaľově, nad 50 kg 1,2 MIU jednorázově, event. ve 3–4týdenních intervalech. Phenoxymethylpenicilin (penicilin V): perorálně děti 20 kIU/kg (nebo 10–12,5 mg/kg) každých 6 hodin nebo 25–30 kIU/kg (nebo 15–17,5 mg/kg) každých 8 hodin s jídlem.
B. Protistafylokokové peniciliny	Oxacilin: děti s hmotností nižší než 40 kg 50–100 mg/kg/den v dílčích dávkách po 4–6 hodinách. Děti s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg perorálně 500–1 000 mg každé 4–6 hodiny perorálně nalačno.
C. Širokospektré peniciliny	Amoxicilin p. o. 50–90 mg/kg/den rozdělené ve 3 dávkách po 8 hodinách, děti nad 40 kg hmotnosti 3 × 1 – 1,5 g po 8 hodinách.
Ca. Širokospektré peniciliny s inhibitorem	Amoxicilin – klavulanát dávkovat podle amoxicilinu: minimálně 50 mg amoxicilinu/kg/den (děti nad 40 kg 500–875 mg amoxicilinu (tj. 625 mg⁻¹ g kombinovaného přípravku) každých 8 hodin. U dětí do 1 roku věku 125 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 156 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu). U dětí do 3 let věku 250 mg amoxicilinu každých 8 hodin (tj. 312 mg kombinovaného přípravku v 5 ml sirupu), nebo u dětí do 40 kg hmotnosti 250–500 mg amoxicilinu (tj. 375–625 mg kombinovaného přípravku). Ampicilin – sulbaktam (sultamicilin): děti s tělesnou hmotností nižší než 30 kg 25 mg/kg každých 12 hodin, nad 30 kg obvykle 750–1500 mg každých 12 hodin.
D. Cefalosporiny	
Da. cefalosporiny 1. generace	Cefalexin: perorálně 50–75 mg/kg/den rozdělené každých 6–8 hod. Cefadroxil: perorálně děti 30 mg/kg/den rozdělené po 12 hodinách maxim. dávka 2 g/den. Cefaklor: perorálně děti >1 měsíc 20–40 mg/kg rozdělené 2–3× denně (interval 8–12 hodin), maxim. dávka 2 g/den.
Db. cefalosporiny 2. generace	Cefuroxim-axetil: perorálně 20–30 mg/kg/den rozdělené každých 12 hodin. Cefprozil: perorálně děti > 6 měsíců 15 mg/kg/den rozdělené v intervalu 12 hodin, děti 2–12 let 7,5–15 mg/kg/den rozdělené v intervalu 12 hodin, děti > 13 let jako u dospělých 250–500 mg každých 12 hodin.

nesporulujícími anaeroby (s výjimkou *Bacteroides fragilis*), např. aspirační pneumonie a plicní absces, u aktinomykózy, u neuroborreliózy, antraxu, difterie, červanky, neurosyfilis, kongenitální syfilis.

Dávkování je uvedeno v tabulce 2. Používá se u hospitalizovaných pacientů (5).

Prokain benzylpenicilin (prokain penicilin G) je lékem volby u spály, středně těžkých infekcí měkkých tkání způsobených *Streptococcus pyogenes* a nekomplikované pneumokokové pneumonie. Je alternativní volbou penicilinu V u streptokokové tonzilofaryngitidy a benzylpenicilinu G u kongenitální syfilidy (nelze-li podat nitrožilně), alternativou amoxicilinu u pneumokokové otitidy (5). Zvýšení dávky nad 1,2 MIU nemá vliv na plazmatickou hladinu penicilinu (tabulka 2).

Benzatin benzylpenicilin (benzathin penicilin G). Je indikován v profylaxi revmatické horečky a u časné a pozdní syfilidy. Je možné ho použít na ukončení léčby prokain benzylpenicilinem u spály. Používá se u dětí starších 3 let v dávce 25–50 kIU/kg jednorázově, nebo v profylaxi revmatické horečky každé 2 až 3 týdny (tabulka 2).

Phenoxymethyl penicilin (penicilin V). Acidostabilní penicilin má sice in vitro spektrum účinku jako penicilin G, vzhledem k nižším plazmatickým

MAKROLIDY	
Základní	1) Erytromycin base – děti 30–50 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách, kojenci do 4 měsíců věku 20–40 mg/kg/den ve čtyřech dílčích dávkách po 6 hodinách, děti s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg orálně 1–2 g/den (250–500 mg každých 6 hodin, dávku lze zdvojnásobit) 2) Spiramycin perorálně – děti s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg: 500–1 000 mg každých 8 hodin nebo 1–2 g každých 12 hodin, v případě potřeby lze dávku zvýšit až na 2–2,5 g každých 12 hodin. Děti s tělesnou hmotností 20–45 kg 16,7 mg/kg každých 8 hodin nebo 25 mg/kg každých 12 hodin. Děti s tělesnou hmotností pod 20 kg 12,5 mg/kg každých 6–8 hodin.
Makrolidy s prodlouženým účinkem	3) Roxithromycin – děti s hmotností > než 40 kg: 150–300 mg každých 12 hod., s hmotností 7–13 kg 25 mg každých 12 hodin, s hmotností 14–26 kg 50 mg každých 12 hodin, s hmotností 27–40 kg 100 mg každých 12 hodin. Děti s tělesnou hmotností do 40 kg 5–7,5 mg/kg (v případě potřeby až 10 mg/kg) ve dvou dílčích dávkách po 12 hodinách. 4) Clarithromycin – děti perorálně s tělesnou hmotností > 45 kg: 250–500 mg každých 12 hodin, s hmotností do 45 kg a starší 6 měsíců 7,5 mg/kg každých 12 hodin.
Azalidy	1) Azithromycin perorálně – děti s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg: první den 500 mg, dále 250 mg po dobu 5 dnů, nebo 500 mg po dobu 3 dnů, nebo 1–2 g jednorázově. Děti s tělesnou hmotností do 45 kg první den 10 mg/kg, dále 5 mg/kg po dobu 5 dnů, nebo 10 mg/kg po dobu 3 dnů, nebo 20 mg/kg jednorázově.
OSTATNÍ ANTIBIOTIKA	
Linkosamidy	Klindamycin: perorálně 8–20 mg/kg/den jako hydrochlorid a 8–25 mg/kg/den jako palmitát ve 3–4 dávkách.
Tetracykliny	Doxycyklin: perorálně děti ≥ 8 let (< 45 kg): 2–5 mg/kg/den v 1–2 dávkách (max. 200 mg/den); děti > 8 r. (> 45 kg) 100–200 mg/den v 1–2 dávkách.
Sulfonamidy	Kotrimoxazol: perorálně děti > 2 měs. Mírné a středně těžké infekce 8 mg trimetoprimu (TMP)/kg/den rozděleně ve 2 dávkách, i. v. závažné infekce/P. carinii 20 mg TMP/kg/den rozděleně každých 6 hodin, profylaxe PCP p. o., 10 mg TMP/kg/den ve 2 dávkách 3 dny v týdnu, močové infekce 2 mg TMP/kg a dávku.
Imidazoly	Metronidazol Amebiasis p. o. 35–50 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách po 8 hod. po dobu 10 dní, Trichomoniasis p. o. 15–30 mg/kg/den každých 8 hod. po dobu 7 dnů Anaerobní infekce p. o. 15–30 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách po 8 hod. Clostridium difficile p. o. 20 mg/kg/den ve 4 dávkách max. 2 g
Nitrofurantoin	Furantoin nekomplikované infekce močových cest 1 tbl 3–4x denně

vrcholovým hladinám, než má penicilin G (1–2 mg/l), je však klinická účinnost omezena pouze na *Streptococcus pyogenes* a jiné dobře citlivé bakterie (orofaryngeální anaeroby, *Borrelia spp.*). Indikací volby je streptokoková tonzilitida, infekce ústní dutiny a stomatologické infekce. Dávkování je 250–750 mg každých 6–8 hodin podle hmotnosti (tabulka 2). Je alternativou prokain penicilinu G v profylaxi revmatické horečky v dávce 250 mg dvakrát denně a středně těžkých streptokokových infekcí měkkých tkání. Lze jej použít k dokončení počáteční parenterální aplikace benzylpenicilinu případně prokain benzylpenicilinu (sekvenční léčba). Je vhodný právě u dětí k léčbě první fáze lymeské boreliózy (erythema chronicum migrans) (5, 9).

b) Peniciliny protistafylokokové (peniciliny rezistentní k penicilináze). Spektrum účinku je proti základním penicilinům rozšířeno o *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negativní stafylokoky, jsou účinné také k *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (pouze kmeny dobře citlivé k penicilinu). **Indikace volby** jsou kožní stafylokokové infekce: pyodermie a impetigo, nebo smíšené infekce způsobené stafylokoky a *Streptococcus pyogenes* nebo *Streptococcus pneumoniae* (tabulka 2).

Methylphenyl isoxazolyl penicilin (oxacilin) se podává nalačno, obvyklá dávka je 100 mg/kg/den rozděleně ve 4–6 dávkách (5).

c) Širokospektré peniciliny. Liší se proti základním penicilinům rozšířením účinnosti na gramnegativní bakterie.

Aminopeniciliny. V této skupině jsou v současné době registrovány dva přípravky: ampicilin a amoxicilin. Mají obdobné antimikrobiální spektrum, ale různou farmakokinetiku. Amoxicilin je dostupný pouze v perorální formě. Aminopeniciliny jsou kontraindikovány u pacientů s infekční mononukleózou, jejich podání u této diagnózy je až v 80 % provázáno exantémem (5).

Ampicilin má spektrum účinku jako penicilin G, a dále má rozšířené spektrum na *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Eikenella corrodens*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.* a *Shigella spp.* Ve srovnání s penicilinem je účinnější na *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*. Biologická dostupnost perorálně podaného ampicilinu je významně nižší než u amoxicilinu, proto se v současné době dává přednost amoxicilinu.

Amoxicilin. Spektrum účinku má jako ampicilin, má však vyšší účinnost na salmonely a nižší na

shigelly. K léčbě shigelových infekcí je nevhodný také pro kompletní absorpci z GIT. Je účinnější než penicilin nebo ampicilin na pneumokoky s intermediární citlivostí k penicilinu. **Je lékem volby v empirické léčbě komunitních bakteriálních respiračních infekcí** (akutní otitis media, akutní sinusitida, bronchopneumonie, pneumonie, akutní exacerbace chronické bronchitidy). Dále se používá v profylaxi antraxu po expozici aerosolu s prokázanou přítomností *Bacillus anthracis* a k dokončení iniciální léčby antraxu penicilinem G, v profylaxi infekční endokarditidy při chirurgických výkonech u ohrožených pacientů. Je alternativou ko-trimoxazolu u komunitní nekomplikované močové infekce, alternativou ko-trimoxazolu u salmonelové infekce s těžkým průběhem, nebo u osob s imunodeficitem. Používá se pro eradikaci *Helicobacter pylori* (v kombinaci s inhibitorem protonové pumpy, a obvykle s dalším antibiotikem). Dávky amoxicilinu jsou uvedeny v tabulce 2, důležité je u pneumokokových otitid a respiračních infekcí vyvolaných intermediárně citlivými kmeny dodržet dávku 90 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách (1, 2, 5).

d) Širokospektré aminopeniciliny. Do této skupiny s perorálním aplikací patří ko-amoxicilin (amoxicilin/kyselina klavulanová) a ko-aminopenicilin (sultamicilin).

Ko-amoxicilin má spektrum účinku jako amoxicilin, rozšířené o kmeny produkující některé β-laktamázy, jako jsou *Staphylococcus aureus* a další stafylokoky, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Bacteroides fragilis* a některé další anaeroby. **Indikace volby** perorálně je profylaxe nebo léčba lokalizované infekce po kousnutí člověkem nebo zvířetem, dále u respiračních infekcí způsobených betalaktamáza-pozitivními kmeny *H. influenzae*, případně *M. catarrhalis* a u infekcí močových cest způsobených kmeny produkujícími inhibovatelnou β-laktamázu. Dle NRL, Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav Praha) jen asi 5 % kmenů *H. influenzae* produkuje betalaktamázu (17). Obvyklé dávky kombinovaného přípravku amoxicilinu s kyselinou klavulanovou přibližně odpovídají nejnižší požadované dávce amoxicilinu 50 mg/kg/den (tabulka 2). Nyní jsou na trhu již přípravky se zvýšeným obsahem amoxicilinu a 125 mg klavulanátu (7:1 a 15:1) (1, 5).

Ko-aminopenicilin/sultamicilin má spektrum účinku jako ampicilin, rozšířené o kmeny produkující některé β-laktamázy, jako je *Staphylococcus aureus* a další stafylokoky, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis* a další anaeroby. **Sultamicilin** vzhledem k dávce, způsobu

a intervalu podávání není lékem volby a je vhodný pouze k léčbě méně závažných infekcí.

2. Cefalosporiny jsou betalaktamová antibiotika, která jsou ve velké většině alternativními antibiotiky k penicilinovým antibiotikům, **většina z nich má totiž vyšší potenciál vzniku rezistence než peniciliny** (3, 12, 15). Lze je všeobecně s určitou opatrností použít jako alternativu u pacientů s přecitlivělostí k penicilinům, ne však s anamnézou anafylaktické reakce. Zkřížená přecitlivělost se u cefalosporinů 1. a 2. generace udává v 5–7%, u cefalosporinů 3. generace v 1%. Rizikem použití je postantibiotická pseudomembranózní kolitida (15).

a) Cefalosporiny 1. generace jsou vysoce odolné proti stafylokokové penicilináze a jen málo proti betalaktamázám gramnegativních bakterií. Jsou tedy alternativou penicilinu u streptokokových a stafylokokových infekcí a u infekcí způsobených komunitními kmeny *E. coli*, *K. pneumoniae* a *P. mirabilis*. Dávkování a přípravky jsou uvedeny v tabulce 2.

b) Cefalosporiny 2. generace jsou stejně účinné na grampozitivní koky jako 1. generace, mají

však vyšší účinnost proti gramnegativním bakteriím a jejich betalaktamázám, zejména o *H. influenzae*. Jsou účinné i proti některým anaerobům. Jsou tedy alternativou k aminopenicilinům s inhibitory, nepůsobí však na *Enterococcus spp.* (tabulka 2).

c) Cefalosporiny 3. generace mají proti cefalosporinům nižší generace výhodnější farmakokinetiku umožňující prodloužení dávkových intervalů a lepší gastrointestinální toleranci. Mají však vysoký potenciál indukce rezistence a kontrolované klinické studie těchto cefalosporinů a starších léčivých přípravků se většinou od výsledků s těmito přípravky liší jen nevýznamně. Jejich preskripce je vázaná na ATB střediska a nejen v pediatrii by měly být používány jen výjimečně (15).

B. Makrolidy, azalidy

a jim příbuzná antibiotika

Skupina těchto antibiotik má téměř identické spektrum účinnosti na citlivé mikroby a jejich vliv na mikroflóru člověka i prostředí se počítá. Makrolidová antibiotika tvoří poměrně homogenní skupinu antibi-

otik, která mají velmi podobnou strukturu, podobné antimikrobiální vlastnosti; od sebe se liší převážně jen svou farmakokinetikou. Mechanismus účinku je inhibice proteosyntézy reverzibilní vazbou na 50S ribosomální subjednotku. Jsou bakteriostatická, za určitých podmínek proti některým mikroorganizmům baktericidní. Jsou málo toxická, dobře se vstřebávají z GIT, špatně pronikají do synoviální tekutiny a prakticky nepronikají do CNS. Kromě klaritromycinu jsou dle FDA (Food and Drug Administration) v kategorii B (tabulka 1).

Mezi základní makrolidy patří **erytromycin, spiramycin, josamycin**, mezi novější s prodlouženou dobou účinku **roxitromycin, klaritromycin a diritromycin**. **Azitromycin** patří mezi azalidy a má prakticky stejné antimikrobiální spektrum, ale zcela odlišnou farmakokinetiku. Do skupiny antibiotik příbuzných makrolidům se řadí ještě **ketolidy a streptograminy**. Makrolidy vytvářejí klinicky významné lékové interakce, jejich schopnost inhibovat cytochrom 3A4 klesá v řadě erytromycin, klaritromycin, roxitromycin, spiramycin a azitromycin (7, 14).

Spektrum účinku obecně pro všechny makrolidy zahrnuje většinu grampozitivních bakterií, skupinu

streptokoků, *S. pyogenes* je však v některých regionech ČR, ale i v řadě evropských zemí ve více než 10–20% rezistentní k erytromycinu a tím ke všem makrolidům (7, 16, 18, 19, 20, 21). I když se uvádí citlivost meticilin-senzitivních stafylokoků na makrolidy, vzniká rezistence k těmto bakteriím již během léčby a makrolidy se nedoporučují jako alternativní léčba pro stafylokokové infekce, podobná situace je i u infekcí způsobených *S. pneumoniae*, kde rezistence k makrolidům v posledních letech v souvislosti se zvýšenou spotřebou makrolidů významně stoupla (16, 17). V zájmu zachování jejich účinnosti je proto nezbytné striktní dodržování specifických indikací. Vůči enterokokům jsou makrolidy neúčinné (5, 9, 10). Jsou účinné na *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*. Z gramnegativních bakterií působí na *Campylobacter jejuni*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae*, *Haemophilus ducreyi*, *Eikenella corrodens* a *Moraxella catarrhalis*. Působí také na spirochety: *Borrelia burgdorferi*. Významný je účinek na atypické mikroorganismy *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, dále na *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *C. psittaci* a *Legionella pneumophila* a *L. longbeachae*. Většina kmenů *H. influenzae* jsou k erytromycinu rezistentní.

1. Základní makrolidy

Erytromycin je lékem první volby pro mykoplazmatické pneumonie, legionellové pneumonie, infekce způsobené kampylobaktery, chlamydiové pneumonie a konjunktivitidy u novorozenců a malých kojců, pro profylaxi a léčbu černého kašle a záškrtu, bacilární angiomatózu, nestreptokokovou faryngitidu způsobenou *Arcanobacterium haemolyticum*, erythrasma způsobené *Corynebacterium minutissimum*. Alternativní volbou je erytromycin v těchto indikacích: při přecitlivělosti k penicilinům u streptokokové tonzilo-faryngitidy a nekomplikovaných infekcí měkkých tkání způsobených *S. pyogenes*, mírných pneumokokových infekcí dýchacích cest, prevence revmatické horečky a antraxu.

Dále je alternativou amoxicilinu u infekcí dýchacích cest a prevence bakteriální endokarditidy před zubolékařským výkonem. Je také alternativou oxacilinu u povrchové kožní infekce malého rozsahu způsobené *S. aureus*, nelze-li použít klindamycin. Je možnou alternativou tetracyklinu u časného stadia lymeské nemoci (ECM), lékem volby chlamydiových infekcí u těhotných a dětí, úporné akné a alternativa ceftriaxonu u chancroidu.

Jeho další indikací je empirická léčba pneumonie v komunitě v období zvýšeného výskytu mykoplazmových nebo chlamydiových infekcí, zejména u starších dětí a adolescentů, s výjimkou nemocných se závažným základním onemocněním nebo osob

imunokompromitovaných, kde použití monoterapie může být nedostatečné.

U dětí má erytromycin estolát lepší biologickou dostupnost než erytromycin ethylsuccinat.

Spiramycin má spektrum účinnosti jako erytromycin, byl ve většině diagnóz pouze alternativou erytromycinu. V současné době je erytromycin pouze v suspenzi a ne v tabletách a v pediatrické praxi může být spiramycin jeho spolehlivou náhradou. Je však lékem volby pro léčbu (profylaxi) kongenitální toxoplasmózy novorozence v kombinaci s pyrimethaminem a sulfadiazinem a makrolidem volby u infekcí astmatických pacientů léčených teophylinem a u pacientů s transplantací ledvin užívajících cyklosporin (10).

2. Makrolidy s prodlouženým účinkem

Roxitromycin není lékem volby, spektrum účinnosti je stejné jako u erytromycinu.

Klarithromycin má stejné antimikrobiální spektrum jako erytromycin, má však účinek na *Mycobacterium avium* complex a další atypická mykobakteria, pro něž je lékem volby vždy v kombinaci s dalšími antimykobakteriálními přípravky. Je lékem volby u infekcí *H. pylori* opět v kombinaci. Lze ho použít v kombinační léčbě u toxoplasmózy. Jako jediný z makrolidů je zařazen do kategorie C (8).

3. Azalidy

Azithromycin je jediným představitelem této skupiny. Má proti makrolidům odlišnou farmakokinetiku, velmi rychle se vstřebává, plazmatické hladiny jsou proti erytromycinu a klaritromycinu nevýznamné, protože se rychle dostává do tkání, kde dosahuje vysokých koncentrací. Proniká dobře do fibroplastů a fagocytujících buněk. Má dlouhý poločas (T_{1/2} je mezi 2 až 4 dny) a vylučuje se v nezměněné formě stolicí a močí. Spektrum účinku zahrnuje in vitro (s určitými rozdíly vyjmenovanými dále) tytéž mikroby jako erytromycin, a kmeny těchto bakterií rezistentní k erytromycinu jsou rezistentní k azithromycinu (úplně zkřížená rezistence). Minimální inhibiční koncentrace (MIC) azithromycinu potřebné pro inhibici grampozitivních koků (streptokoky, pneumokoky, stafylokoky) jsou však obvykle 2–4krát vyšší než MIC erythromycinu. Azithromycin je in vitro účinnější než erythromycin na *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter* sp., *Moraxella catarrhalis* a je účinný také na atypická mykobakteria (*Mycobacterium avium* komplex, *M. chelonae*, *M. fortuitum*). Dle FDA je doporučován jako alternativní antibiotikum k předchozím makrolidům u dětí starších 6 měsíců. Nedoporučuje se podávat u komunitní pneumonie středně těžce či závažně probíhající, nebo u dětí s cystickou fibrózou,

u nozokomiální pneumonie se známou nebo předpokládanou bakteriemií, u dětí s imunodeficiencí nebo se závažnou nemocí vyžadující hospitalizaci. Není lékem volby. Jeho nevýhodou při dlouhém poločase jsou subinhibiční plazmatické hladiny se selektivním účinkem na vznik rezistence (4, 14). Dávky jsou uvedeny v tabulce 2.

4. Ketolidy

Jediným představitelem je **telithromycin**. Zatím nejsou zkušenosti s jeho použitím v pediatrii.

C. Ostatní antibiotika

1. **Amfenikoly**. V současné době je jediným zástupcem této skupiny **chloramfenikol**. Je potenciálně hematotoxický, ve vzácných případech vzniká ireverzibilní aplastická anémie, proto se toto širokospektré primárně bakteriostatické antibiotikum indikuje v současné době jen tehdy, když nelze podat jiné méně toxické antibiotikum (13).

2. **Linkosamidy**. Oba přípravky **linkomycin** i **klindamycin** mají stejné spektrum účinnosti, klindamycin má však vyšší antimikrobiální účinnost a výhodnější farmakokinetiku. Spektrum účinnosti zahrnuje grampozitivní aerobní i anaerobní koky, aerobní tyčinky *B. anthracis* a *C. diphtheriae*. Z anaerobů jsou účinné na klostridia i *Bacteroides fragilis*. Z méně obvyklých agens jsou účinné na *Babesia microti* a *Toxoplasma gondii*. Rizikem použití je postantibiotická pseudomembranózní kolitida (12, 13).

3. **Tetracykliny** jsou antibiotika, u nichž použití v pediatrii je limitováno věkem. Jedná se o širokospektrá bakteriostatická antibiotika, se spektrem účinku na grampozitivní i gramnegativní bakterie, spirochety, rickettsie, mykoplazmata a chlamydie. Vzhledem k velkému procentu rezistence grampozitivních koků k tetracyklinu je zcela nevhodné tetracykliny používat v empirické léčbě infekcí vyvolaných uvedenými kmeny. Jejich dobrý průnik do kostí a ukládání do rostoucích pojivových tkání mohou u dětí vyvolat poruchy růstu kostí, hnědavé zabarvení zubů a poruchu tvorby zubní skloviny. V použití zůstává pouze doxycyklin.

Doxycyklin má dobrou biologickou dostupnost (93%), vylučuje se do gastrointestinálního traktu, jen 30% močí, jídlo nemá na jeho vstřebávání významný vliv. U dětí starších 8 let je vhodný k léčbě mykoplazmatických a chlamydiových respiračních infekcí, u rickettsií, případně nespecifické uretritidy a adnexitidy u adolescentů, k léčbě ECM. Je lékem volby u cholery, trachomu a v kombinaci ho lze použít při léčbě bruceózy, tularémie, acné vulgaris a moru (11). Dávky jsou v tabulce 2.

4. **Sulfonamidy.** V současné době je v ČR registrován pouze kombinovaný přípravek **ko-trimoxazol**. Jedná se o kombinaci sulfametoxazolu s trimetoprimem v poměru 5:1. Má velmi dobrou biologickou dostupnost, proniká dobře do tělních tekutin. Nežádoucími účinky jsou fotosenzibilita, u nedonošenců a novorozenců se může objevit jádrový ikterus, podmíněný vytěsněním konjugovaného bilirubinu z vazby na sérové bílkoviny, proto je u dětí do dvou měsíců kontraindikován. Je nutné sledovat lékové interakce s perorálními antikoagulanty a metotrexátem. Je lékem volby u infekcí *Pneumocystis carinii* a *Nocardia asteroides*. Používá se u dětí starších 2 měsíců k orální léčbě komunitních močových infekcí způsobených *E. coli*, *Klebsiella* a *Enterobacter spp.*, *M. morganii*, *Proteus spp.* Z gastrointestinálních infekcí ho lze použít u salmonelózy a shigelózy (12, 13).
5. **Nitroimidazoly** jsou chemoterapeutika s účinkem na bakterie a prvoky: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* a anaeroby: především gramnegativní bakterie včetně *Bacteroides fragilis*, *Helicobacter pylori*, dále na klostridia a na většinu grampozitivních anaerobních koků. Z aerobních bakterií jsou účinné pouze na *Gardnerella vaginalis*. Mají velmi dobrou biologickou dostupnost, průnik i do mozkomíšního moku. Patří sem **metronidazol** a **ornidazol**. Jsou indikovány u anaerobních infekcí, infekcí vyvolaných prvoky, u postantibiotické pseudomembranózní kolitidy, v kombinované léčbě infekcí způsobených *H. pylori*.
6. **Nitrofurantoiny.** Jediným představitelem je nitrofurantoin, který je lékem volby pro nekomplikované močové infekce v komunitě. Zachoval si až do dnešního dne výbornou účinnost na kmeny *E. coli* (1).

Závěr

Závažnost antibiotické rezistence spočívá v tom, že účinek daného antibiotika snižuje, nebo jeho použitelnost pro léčbu infekcí zcela vylučuje. Její zálužnost tkví ve skutečnosti, že se vyvíjí pozvolna, skrytě a při podcenění mikrobiologické diagnózy nemusí být rozpoznána jako příčina selhání léčby. Většina infekcí se totiž upravuje spontánně bez ohledu na to, zda je původce infekce citlivý nebo rezistentní k podávanému antibiotiku. Uvážlivý přístup k indikaci antibiotické léčby znamená pro nás všechny udržení příznivého stavu rezistence komunitních bakteriálních patogenů k antimikrobním přípravkům. Restriktivní opatření řízené státem či organizací mají jen částečný efekt. Pro úspěšnost restrikce spotřeby je nutná spolupráce praktika, klinika a mikrobiologa, znalost regionální situace, správná interpretace výsledků na základě správně provedených odběrů, znalost farmakokinetiky a farmakodynamiky pro správné dávkování. Doporučené postupy mohou napomoci v správné indikaci, vždy však se znalostí lokální situace.

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Infekční klinika na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha
e-mail: maresov@fnb.cz

Literatura

1. Bartoníčková K, Běbrová E, Beneš J, Čížek J, Dostál V, Galský J, Horáčková M, Chmelík V, Jindrák V, Karen I, Kolář M, Kolská M, Kolský A, Marek J, Marešová V, Matoušková M, Nýč O, Urbášková P. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči. Praktický lékař. 2006; 86(8): 429–438 (www.cls.cz/dp/2006/dp_imc.doc).
2. Blechová Z. Časté komunitní infekce dětského věku a jejich léčba. Pediatr. pro Praxi. 2005; 6(2): 71–75.
3. Cunha BA. Penicillin resistance in pneumococcal pneumonia. Postgrad. Med. 2003; 113(1): 42–54.

4. Čížman M, Pokorn M, Seme K et al. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. J. Antimicrobial. Chemother. 2001; 47: 475–477.
5. Hoza J, Jindrák V, Marešová V, Nyč O, Sechser T, Suchopár J, Švihovec J, Urbášková P. Konsensus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika, Praktický lékař 2002; 82(5): 251–261 (www.cls.cz).
6. Jindrák V, Běbrová E. Mikrobiologické podklady pro léčbu antibiotiky v ambulantní praxi. Klin. mikrob. inf. lék. 2000; 6(9–10): 290–293.
7. Jindrák V, Henyšová J, Vaniš V, Urbášková P, Litoš P. Rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu jako regionální problém. Klin. mikrobiol. inf. lék., 1999;5: 237–243.
8. Marešová V. Clarithromycin. Remedia 1995; 5(4): 184–191.
9. Marešová V, Urbášková P. Phenoxyethylpenicillinum (penicilin V). Remedia 2005; 15(3): 221–226.
10. Marešová V. Spiramycin. Remedia. Remedia. 2006; 16(1): 37–45.
11. Marešová V. Doxycyklin. Remedia 1996; 6(5): 27–283.
12. Micromedex (databáze léků). 1/2006-02-05.
13. Nelson JD, Bradley JS. Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy. Lippincott Williams&Wilkins, USA, 2006.
14. Příborský J. Makrolidy. Maxdorf Praha, 2001.
15. Příborský J. Cefalosporiny. Maxdorf Praha 1999.
16. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. New England J. Med. 1997; 337: 441–446.
17. Štika, L. Spotřeba antimikrobiálních léčiv a její vliv na rezistenci mikroorganismů. Klin. mikrobiol. inf. lék., 2001; 10: 66–71.
18. Urbášková P. Trendy rezistence na antibiotika u některých původců komunitních infekcí v ČR. Pediatr. pro Praxi 2000; 1(3): 105–107.
19. Urbášková P, Jakubů V, Zemličková H a účastníci CZ-EARSS. EARSS v České republice: Surveillance antibiotické rezistence invazivních izolátů *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* a *E. faecium*. Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie, 2001; 10: 310–315. (<http://www.szu.cz/cem/zpravy/default.htm>)
20. Urbášková P, Jindrák V, Marešová V. Antibiotická rezistence u hlavních původců bakteriálních infekcí v ČR. Lege Artis. 2001; 1(9): 5–7.
21. Urbášková P, Marešová V, Jindrák V, Nyč O, Suchopár J, Sechser T, Hoza J, Karen I, Švihovec J. Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika. Prakt. Léč. 2003; 83(10): 563–571(www.cls.cz/dp/2003/ATB).
22. WHO Model Prescribing Information: Drugs used in bacterial infections. WHO Geneva, 2001.