

UVEREJNENÉ: 25.10.2012

MEDICAL PRACTICE

Infekcie horných dýchacích ciest z pohľadu terapie cefalosporínom 3. generácie - ceftibuténom

O autorovi: **doc. PhDr. Róbert Babela, PhD., MBA**, Katedra verejného zdravotníctva a manažmentu v zdravotníctve, Vysoká škola sv. Alžbety

Spoluautori: **prof. MUDr. Anna Lišková, PhD. prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc.** Katedra verejného zdravotníctva a manažmentu v zdravotníctve, Vysoká škola sv. Alžbety, Bratislava
prof. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD. Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

MUDr. Ján Števlík V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

PhDr. Jana Hrušková, Ing. Marián Faško Katedra verejného zdravotníctva a manažmentu v zdravotníctve, Vysoká škola sv. Alžbety, Bratislava

Pod pojmom infekcie horných dýchacích ciest najčastejšie rozumieme akútne infekcie, ktoré postihujú nos, paranasálne sínusy, farynx, larynx, tracheu a priedušky. Prototypom ochorenia je klasické prechladnutie, ďalej sem patrí faryngitída, sínusitída a tracheobronchitída.

Väčšinu infekcií horných dýchacích ciest spôsobujú vírusy. Medzi najčastejšie patria rinovírus, parainfluenza vírus, koronavírus, adenovírus a samozrejme vírus chrípky, ktorý spôsobuje najviac ochorení. Okrem vírusov asi 5 - 10 % všetkých prípadov faryngitídy spôsobujú betahemolytické streptokoky (GABHS: Group Alfa beta-hemolytické streptokoky). Baktérie sú dôležité hlavne z pohľadu bakteriálnej superinfekcie pri akútnom vírusovom ochorení. Medzi najčastejšie patogény spôsobujúce túto komplikáciu patria *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*.

Rizikové faktory a prevalencia

Infekcie horných dýchacích ciest sa najčastejšie vyskytujú v zimných mesiacoch. Dospelí prekonajú v priemere od dvoch do štyroch prechladnutí ročne. Štatistika hovorí, že napríklad v USA len kvôli akútnej faryngitíde dochádza k 7 miliónom návštev lekára ročne. Ročne diagnostikujú v USA približne 20 miliónov prípadov akútnej sínusitídy a 12 miliónov prípadov akútnej tracheobronchitídy. Predpokladaný finančný dopad infekcií horných dýchacích ciest, bez súvislosti s chrípkou, je približne na úrovni 40 miliárd USD ročne.

Chrípková epidémia sa objavuje každý rok v prevažnej miere medzi novembrom a marcom na severnej pologuli. Približne u 2/3 infikovaných pacientov sa prejavia aj klinické symptómy, 25 miliónov pacientov vyhľadá zdravotnú starostlivosť, 100 000 až 200 000 pacientov potrebuje hospitalizáciu a približne 40 000 až 60 000 ľudí ročne zomiera na súvisiace komplikácie. Pandémia na začiatku 20. storočia si vyžiadala životy viac ako 21 miliónov ľudí. V súčasnosti sa ďalej šíri pandémia H5N1 u vtákov, ktorá je vážnou hrozbou pre prípadnú ľudskú pandémiu. Predpokladá sa, že prípadná nová pandémia by stála len USA od 70 do 160 miliárd USD.

Úloha cefalosporínov 3. generácie a pozícia ceftibuténu

Vakcína proti pneumokokom už bola síce dostupná v roku 1983, no mohla sa používať len pre dospelých a nemohla sa používať pre deti mladšie ako 2 roky. Sedemvalentná vakcína (PCV-7) sa v USA používa od roku 2000 a v Európskej únii od roku 2001. Efekt vakcín bol významný. V roku 2004 v porovnaní s rokom 1999 došlo k 49 % poklesu výskytu invazívnych pneumokokových infekcií u ľudí nad 65 rokov a u detí pod 2 roky došlo pri tom istom ochorení až k 81 % poklesu. Vo všetkých krajinách, kde bola implementovaná vakcinácia proti pneumokokom, došlo k významnému zníženiu virulentných pneumokokových infekcií tak v pediatrickom segmente pacientov, ako aj u dospelých pacientov ako súčasť „herd“ efektu. Infekcie horných dýchacích ciest spôsobené pneumokokmi, či už ako lokalizované ochorenie ako napríklad akútna otitis media u detí a sinusitída u dospelých alebo invazívne pneumokokové infekcie, by už nemali byť bežným problémom v zaočkovanej populácii.

V porovnaní s pneumokokmi sa však zdá, že klinickú významnosť preberajú iné patogény spôsobujúce infekcie horných dýchacích ciest v komunite ako napríklad *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. V prípade *Haemophilus influenzae* ide o vznik rezistencie dvoma mechanizmami: produkciou betalaktamáz a cez ne-betalaktamové cesty (betalaktamáza negatívne amoxicilín rezistentné kmene, BLNAR). Pre *Moraxella catarrhalis* je produkcia betalaktamáz primárnym dôvodom rezistencie a väčšina kmeňov je už betalaktamáza pozitívnych. Ak zoberieme do úvahy súčasný posun v patogénoch spôsobujúcich respiračné bakteriálne ochorenia smerom k *Streptococcus pneumoniae* citlivých na penicilín, betalaktamáza pozitívnym *Haemophilus influenzae*, BLNAR *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*, je potrebné taktiež očakávať posun v prístupe ku liečbe, hlavne z pohľadu infekcií horných dýchacích ciest získaných v komunite.

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 nesteroidné protizápalové lieky bývajú najčastejšou prvou voľbou pri podobných problémoch. Aj keď vírusy spôsobujú väčšinu týchto infekcií, neustále sa v terapii týchto pacientov bežne vyskytujú antibiotiká. Fluorochinolóny by mohli byť jednou z možností pre dospelých pacientov, no vo všeobecnosti sa neodporúčajú na terapiu detí, nakoľko tam existuje riziko toxicity. Ďalšou ich nevýhodou je rýchla tvorba rezistencie. Podávanie fixnej kombinácie amoxicilínu a klavulanátu môže pomôcť pri probléme produkcie betalaktamáz, a preto je práve táto kombinácia vhodná pre deti, kde betalaktamová rezistencia môže byť problémom. Ďalšou možnosťou sú aj dlho používané cefalosporíny 3. generácie ako napríklad ceftibutén, ktorý je vhodnou voľbou pri liečbe infekcií horných dýchacích ciest spôsobených *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*.

Tak ako pri väčšine betalaktamových antibiotík baktericídna účinnosť ceftibuténu je daná inhibíciou syntézy bakteriálnych bunkových membrán. Vďaka svojej chemickej štruktúre je ceftibutén vysoko stabilný voči betalaktamázam. Veľa mikroorganizmov produkujúcich betalaktamázu, ktoré sú rezistentné na penicilín alebo iné cefalosporíny, môže byť inhibovaných ceftibuténom. Ceftibutén je vysoko stabilný voči plazmidmi sprostredkovaným penicilinázam a cefalosporinázam. Nie je však stabilný voči niektorým cefalosporinázam, ktoré sú sprostredkované chromozómami, ako sú v mikroorganizmoch *Citrobacter*, *Enterobacter* a *Bacteroides*. Podobne ako pri iných betalaktamových

látkach, ceftibutén sa nemá používať proti kmeňom rezistentným na betalaktámy, ako sú penicilín rezistentné *S. pneumoniae*, vzhľadom na všeobecné mechanizmy (permeabilita alebo penicilín viažuce proteíny - PBP). Ceftibutén vykazoval účinnosť in vitro a pri klinických infekciách voči väčšine kmeňov *Streptococcus pneumoniae* (okrem kmeňov rezistentných na penicilín), *Haemophilus influenzae* (betalaktamáza pozitívne aj negatívne kmene), *Haemophilus parainfluenzae* (betalaktamáza pozitívne aj negatívne kmene) a *Moraxella catarrhalis* (ktorých väčšina je betalaktamáza pozitívna).

Z pohľadu farmakokinetiky má ceftibutén v porovnaní s častejšie používanými cefalosporínmi 3. generácie dlhší biologický polčas (2 - 3 hodiny), zároveň má vysoké hodnoty C_{max} a vysoký stupeň vylučovania cez močový trakt. Spolu s vysokou aktivitou voči skôr spomínaným patogénom a Enterobacteriaceae patrí ceftibutén medzi vysoko efektívne antibiotiká na terapiu infekcií horných dýchacích ciest ako aj infekcií močového traktu. Na rozdiel od mnohých cefalosporínov, ceftibutén sa veľmi dobre vstrebáva u mladých aj starších pacientov. Štúdie ukázali, že pri dávkovaní 400 mg denne sa u mladých ľudí absorbovalo 94 % lieku a u starších jedincov 92 % lieku. Podobne ako pri ostatných perorálnych antibiotikách dĺžka liečby ceftibuténom sa všeobecne pohybuje od päť do desať dní. 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.

Prehľad vývoja vybranej rezistencie od roku 2000 do roku 2012

Z pohľadu verejného zdravotníctva sú dôležité aj faktory, ktoré predisponujú pacientov k tomu, aby sa u nich vyskytli rezistentné mikroorganizmy. Sem patrí aj nedávne užívanie antibiotík, kontakt s deťmi, ktorá navštevujú predškolské zariadenia či iné selekčné faktory externého prostredia (napr. používanie antibiotík v chove kureniec). Trendy vývoja rezistencie máme na Slovensku dokumentované už viac ako jedno desaťročie. Posledné vybrané údaje sú znázornené v grafe.

Z prehľadu vyplýva, že rezistencia v komunite kontinuálne narastá na erytromycín pri kmeňoch *Streptococcus pneumoniae* (30 % vs 11,6 %, 2012 vs 2000), na erytromycín kmeňov *Streptococcus pyogenes* (29 % vs 12,5 %, 2012 vs 2000) a na oxacilín pri kmeňoch *Staphylococcus aureus* (7,9 % vs 0,6 %, 2012 vs 2000). Isaacman a kol. uvádzajú až 41 % úroveň rezistencie na erytromycín pri kmeňoch *Streptococcus pneumoniae* pri invazívnych pneumokokových infekciách u malých detí v Európe. Slovensko by týmto tempom malo dosiahnuť hranicu 40 % rezistencie o približne 5 rokov. Najvyššiu citlivosť naopak zaznamenali na cefalosporíny III. generácie, ktorá dosiahla úroveň 91 % u tej istej populácie pacientov. Rezistencia na ampicilín pri kmeňoch *Haemophilus influenzae* má veľmi mierny nárast, z 9,4 % na 11,7 % (2000 a 2012) a pri penicilín rezistentných kmeňoch *Streptococcus pneumoniae* došlo za posledných 12 rokov k miernemu poklesu rezistencie na úroveň 9 % (12 % vs 9 %, 2000 vs 2012).

Sme svedkami postupného posunu v patogénoch spôsobujúcich respiračné bakteriálne ochorenia smerom k *Streptococcus pneumoniae* citlivých na penicilín, betalaktamáza pozitívnym *Haemophilus influenzae*, BLNAR *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. S týmto posunom bude súvisieť aj postupné prehodnocovanie terapeutických postupov a antibiotického manažmentu hlavne z pohľadu infekcií horných dýchacích ciest získaných v komunite.