

UVEREJNENÉ: 25.10.2012

MEDICAL PRACTICE

Bakteriálne infekcie dýchacích ciest

Počas 33. kongresu Slovenskej spoločnosti všeobecného lekárstva pre dospelých SLS, ktorý sa uskutočnil v polovici júna tohto roku v Žiline, bola jednou z tém aj problematika infekcií dýchacích ciest.

Ako uviedol prof. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD. (Infektologická klinika LF UPJŠ Košice), infekcie dýchacích ciest (DC) môžu vyvolať vírusy, typické baktérie, atypické baktérie a iné mikroorganizmy. Infekcia DC pritom môže byť spôsobená jedným, ale aj viacerými mikroorganizmami súčasne. V letných mesiacoch v čase klimatizácie sa môže pri nedostatočnom vymieňaní filtrov rozšíriť predovšetkým infekcia atypickými patogénmi, predovšetkým chlamýdiami (ich podiel na infekciách DC sa v lete zvyšuje asi o 15 %). Najčastejšie baktérie respiračných infekcií sú uvedené v tab.1. Česká multicentrická štúdia z 12 centier (prof. Kolek a spol.) ukázala, že medzi najčastejšie patogénny infekcií dolných dýchacích ciest a pneumónií patria atypické patogény (*M. pneumoniae* a *C. pneumoniae*), ktoré tvorili až 46,2 %. Zmiešanú etiológiu malo takmer 14 % pacientov. Čo ovplyvňuje použitie antibiotika v prvej línii? Je to predovšetkým minimálna inhibičná koncentrácia (MIC), mikrobiológia, farmakodynamika a farmakokinetika antibiotík. Tieto parametre sú pri betalaktámových antibiotikách rôzne, závisí od toho aký čas je koncentrácia ATB nad MIC a pri makrolidoch koncentrácia v akej sa nachádzajú v polymorfonukleároch a makrofágoch. Dôležité tiež je, aby sa ATB dostalo na miesto, kde je infekcia prítomná. Napr. azitromycín s predĺženým účinkom má podstatne vyššiu hladinu, najmä prvé 3 dni, v mieste infekcie, ako konvenčný azitromycín.

Pri chronických infekciách dochádza k zmene zoskupenia baktérií v biofilme dýchacích ciest, od reverzibilnej absorpcie cez ireverzibilnú absorpciu, ich rast a delenie, tvorbu biofilmu až po prichytenie iných mikroorganizmov. Pritom je dôležitá komunikácia - medzi baktériami i medzi baktériami a antibiotikom. Biofilm je veľmi dôležitý, pretože bráni v tom, aby sa ATB dostalo na miesto účinku. Na druhej strane azitromycín je schopný redukovať viskozitu biofilmu, a tým umožniť prístup ATB k baktériám. Stanovená je aj BIC (biofilm inhibiting concentration), teda koncentrácia, ktorá inhibuje produkciu biofilmu. Jej hodnota dosahuje pri cefalosporínoch a penicilínoch 128 - 512 mg/l (nepoužiteľné), pri doxycyklíne 64 mg/l (nepoužiteľné), ale pri azitromycíne len 2 mg/l. Ak sa inhibuje tvorba biofilmu, znižuje sa riziko chronickej infekcie a zlepšuje sa prienik ATB k baktériám. Je dôležité si uvedomiť, že tvorba biofilmu je spojená so vznikom rezistencie, s jej šírením a s tvorbou faktorov invazivity a je to jeden z najdôležitejších epidemiologických faktorov šírenia rezistencie v nemocniciach.

Veľmi dôležitý pri mnohých ATB, vrátane makrolidov a chinolónov a veľmi významný pri azitromycíne je aj imunomodulačný a pleiotropný účinok antibiotík. Teda uplatňuje sa nielen priamy antiinfekčný efekt, ale aj nepriamy antiinfekčný účinok (vplyv na toxíny, enzýmy) a nebakteriálny účinok - antiinflatórny, imunomodulačný a iné pleiotropné účinky. Azitromycín ovplyvňuje priaznivo aj viaceré obranné mechanizmy: adhérenciu baktérií na sliznice, obrannú činnosť riasiniek (baktérie poškodzujú riasinkový epitel), fagocytózu, moduluje hlieny (biofilm), ovplyvňuje tvorbu protilátok

(slizničné IgA protilátky) a cytokínovú kaskádu. Viaceré štúdie dokázali, že azitromycín znižuje adhérenciu *Pseudomonas aeruginosa* na bukálnu sliznicu, bronchiálny hlien i cudzorodé materiály. Ak baktéria neadheruje k sliznici, nemôže vzniknúť klinicky manifestná infekcia.

Situácia v oblasti pneumónií

V SR je ročne hlásených až 30 000 prípadov pneumónie (viac ako 80 % úmrtí tvoria osoby staršie ako 60 rokov), ročne je hospitalizovaných 7000 až 17 000 pacientov. Napriek tomu, že v súčasnosti je u pacientov nad 60 rokov možné očkovanie 13-valentnou vakcínou, penetrácia tohto očkovania je v SR nízka. Žiaľ, prístup lekárov k pacientom s pneumóniou je často ako pred 20 až 30 rokmi. Pritom by bolo potrebné zhodnotiť rizikovosť pacienta podľa skórovacieho systému a navyše, nie každá z vykultivovaných baktérií je rovnako invazívna. Veľká časť, hlavne staršej populácie, je kolonizovaná rôznymi baktériami (pneumokoky, klebsiely a iné). V rámci boja proti pneumokokom je dostupná konjugovaná polysacharidová vakcína, máme ATB, ktoré zabíjajú pneumokoky alebo brzdia ich rast, ale otázkou je, či máme aj lieky, ktoré účinkujú na faktory invazivity (toxicity) pneumokokov. Dokázaným faktorom invazivity pneumokokov je pneumolýzín a ak je jeho koncentrácia vyššia ako 300 IU/l, je to často spojené s invazívnou infekciou. Vakcinácia vedie k významnému zníženiu pneumolýzínu. Preto sa u vakcinovaných osôb klinicky manifestná pneumónia nevyvinie.

Vzniká otázka, či existuje antibiotikum, ktoré pôsobí nie na pneumokoky, ale na pneumolýzín, ktorý je faktorom ich invazivity. Makrolidové ATB nie sú primárne baktericídne, ale majú práve tento efekt. Viaceré štúdie dokázali, že azitromycín znižuje aktivitu pneumolýzínu v pľúcach myší a zlepšuje prežívanie myší infikovaných pneumokokmi s vysokou expresiou pneumolýzínu. To vysvetľuje účinnosť azitromycínu na pneumokoky s vysokým stupňom rezistencie. Z toho vyplývajú i klinické odporúčania. V klinickej štúdii G. W. Warerera a spol. (2001) bolo 225 rizikových pacientov so závažnou bakteriálnou pneumóniou a z nich 99 dostávalo monoterapiu ATB a ostatní minimálne dve ATB. Obe skupiny mali podobný pneumonia severity index (nad 90). Výsledky ukázali, že mortalita bola výrazne vyššia v skupine s monoterapiou ($p = 0,02$, OR 6,4), s prediktívnym mortalitným indexom 6,4, teda títo pacienti minimálne 3-krát častejšie zomierali.

Aká kombinovaná terapia sa odporúča? Podľa celosvetových odporúčaní ak ide o pacienta staršieho ako 65 rokov, ktorý má pneumóniu, mal by dostať dobrý betalaktám (orálny cefpodoxim, cefuroxim, amoxicilín vo vysokej dávke, amoxicilín/klavulanát alebo parenterálny ceftriaxon nasledovaný orálnym cefpodoximom) + dobrý makrolid alebo doxycyklín alebo antipneumokokový fluorochinolón (používaný samostatne). Dobré makrolidy sú tie, ktoré majú výbornú farmakokinetiku a jedným z nich je aj azitromycín, pri ktorom je výhodné dávkovanie 1-krát denne 2 gramy. Ak ide o pacienta mladšieho ako 65 rokov, vystačí u neho aj monoterapia makrolidom. Azitromycín vo forme mikrogranulátu pri dávkovaní 1-krát denne zabezpečuje 100 % compliance pacienta, má lepšiu biologickú dostupnosť (3-krát vyššiu v porovnaní s konvenčným azitromycínom), priaznivejšie farmakokinetické a farmakodynamické charakteristiky a nižší sklon k selekcii rezistencie. Indikácie azitromycínu vo forme mikrogranulátu sú v tab.2.

Najväčšia americká štúdia (L. Bowman a spol., 2000) z databázy PCR Health systému zahŕňajúcej 56 miliónov poistencov zhodnotila údaje o subsekventnej ATB liečbe infekcií horných dýchacích ciest (otitída, sinusitída) u vyše 58 000 pacientov, s klinickou i ekonomickou analýzou. Ukázalo sa, že

azitromycín bol vyhodnotený ako najvýhodnejšie antibiotikum. Štúdia R. B. Feldmana a spol. (2003) porovnala azitromycín s ostatnými ATB u pacientov hospitalizovaných s komunitnou pneumóniou. Výsledky ukázali, že pacienti s pneumóniou s nízkym rizikom mali rýchlejší ústup príznakov ($p = 0,008$) a boli kratšie hospitalizovaní po liečbe azitromycínom ako po liečbe inými odporúčanými ATB (4,35 dňa vs 5,73 dňa, $p = 0,002$).