

# СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ КОЖНИ И МЕКОТЪКАНИИ БАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Женя Стоянова<sup>1</sup>, Илко Бакърджиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение по кожни болести и венерология, УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна

<sup>2</sup>Медицински колеж – Варна, Медицински университет – Варна

## SYSTEMIC THERAPY FOR SKIN AND SOFT TISSUE BACTERIAL INFECTIONS IN CHILDHOOD

Zhenya Stoyanova<sup>1</sup>, Ilko Bakardzhiev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Skin Diseases and Venereology, St. Marina University Hospital, Varna

<sup>2</sup>Medical College, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Инфекциите на кожата и меките тъкани обхващат голямо разнообразие от доброкачествени и животозастрашаващи състояния. Някои от тях подлежат на лечение в амбулаторни условия, докато други изискват прилагане на интравенозни антибиотици и хирургична намеса. При избор на лечебно средство е препоръчително да се направи микробиологично изследване и съобразно него да се избере най-подходящата молекула от различните класове антимикробни средства. Основните патогени, участващи в тези инфекции, са *Staphylococcus aureus* и бета-хемолитични стрептококи от група А, но ентералните организми също играят роля, особено при нозокомиални инфекции.

Кожните и мекотъканни инфекции се увеличават като честота и тежест във всички възрастови групи. Причините за това са нарастващата устойчивост на патогенните микроорганизми към много антибиотични средства при хоспитализирани и амбулаторни пациенти, растящият брой имунокомпрометирани болни и появата на метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus*. Тези факти имат отношение към насоките за лечение с цел справяне с увеличаването на бактериалната резистентност и избора на вида на прилаганата терапия.

За системно лечение медикаменти на избор са антибиотични средства от пеницилиновата група, макролиди, цефалоспорини, линкозамиди, гликопептиди, аминогликозиди, тетрациклинова група, оксазолидинони, антифолатни агенти.

**Ключови думи:** кожни инфекции, системна антибиотична терапия, *S. aureus*, *S. pyogenes*, MRSA, резистентност, макролиди, пеницилинови антибиотици, цефалоспорини

### ABSTRACT

Skin and soft tissue infections cover a wide variety of benign and life-threatening conditions. Some of them are treatable on an outpatient basis, while others require the use of intravenous antibiotics and surgery. When choosing a drug, it is advisable to perform a microbiological study and base on it to choose the most appropriate molecule from the different classes of antimicrobials. The main pathogens involved in these infections are *Staphylococcus aureus* and group A beta-hemolytic streptococcus, but enteral organisms also play a role, especially in nosocomial infections.

Skin and soft tissue infections have increased in frequency and severity in all age groups. The reasons for this are the increasing resistance of pathogenic microorganisms to many antibiotics in hospitalized patients and outpatients, the growing number of immunocompromised patients and the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. These facts are relevant to treatment guidelines in order to address the increase in bacterial resistance and the choice of the type of therapy used.

For systemic treatment, drugs of choice are penicillin antibiotics, macrolides, cephalosporins, lincosamides, glycopeptides, aminoglycosides, tetracycline group, oxazolidinones, antifolate agents.

**Keywords:** skin infections, systemic antibiotic therapy, *S. aureus*, *S. pyogenes*, MRSA, resistance, macrolides, penicillin antibiotics, cephalosporins

## ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекциите на кожата и меките тъкани обхващат голямо разнообразие от доброкачествени и животозастрашаващи състояния. Някои от тях подлежат на лечение в амбулаторни условия, докато други изискват прилагане на интравенозни антибиотици и хирургична намеса. При избор на лечебно средство е препоръчително да се направи микробиологично изследване и съобразно него да се избере най-подходящата молекула от различните класове антибиотици. Основните патогени, участващи в тези инфекции, са *Staphylococcus aureus* и бета-хемолитични стрептококи от група А, но ентералните организми също играят роля, особено при нозокомиални инфекции.

Кожните и мекотъканни инфекции се увеличават като честота и тежест във всички възрастови групи. Причините за това са нарастващата устойчивост на патогенните микроорганизми към много антибиотични средства при хоспитализирани и при амбулаторни пациенти, появата на метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus*, както и растящият брой имунокомпрометирани пациенти (1). Тези факти имат отношение към насоките за лечение с цел справяне с увеличаването на бактериалната резистентност (2) и избора на вида прилагана терапия. Повишаването на метицилин-резистентния *S. aureus* и резистентния на гликопептид *S. aureus* създава предизвикателства за бъдещето.

Инфекциите на кожата и меките тъкани могат да бъдат широко класифицирани въз основа на степента на засягане на тъканите. Парентерална терапия е предпочитана при пациенти с повърхностни инфекции като еризипел, целулит, булозно импетиго, инфекции от ухапване и периорбитален целулит, както и по-дълбоките инфламаторни процеси като орбитален целулит, некротизиращ фасциит и пиомиозит, налагащи хирургична намеса понякога.

Разбирането на анатомичните връзки между кожата и околните меки тъкани е наложително при определяне на правилното лечение. По същия начин е необходима внимателна история на пациента и физикален преглед, за да се адаптира лечението към специфични популации пациенти и предполагаеми патогени. Други състояния, които трябва да се имат предвид в диференциалната диагноза на инфекции на кожата и меките тъкани, са остеомиелит, септичен артрит, дълбока венозна тромбоза или алергична реакция.

### Системна терапия:

За системно лечение медикаменти на избор са антибиотични средства от пеницилиновата група (*Oxacillin*, *Amoxicillin*, *Amoxicillin+Clavulonic acid*, *Methicillin*, *Nafcillin*,

*Dicloxacillin*), макролиди (*Erythromycin*, *Azithromycin*), цефалоспорици (*Cephalexin*, *Cefazolin*), линкозамиди (*Clindamycin*, *Daptomycin*), гликопептиди (*Vancomycin*), аминогликозиди (*Gentamycin*), тетрациклинова група (*Doxycyclin*), оксазолидинони (*Linezolid*), антифолатни агенти (триметоприм-сулфаметоксазол). Препоръчват се бета-лактамаза-резистентни антибиотици (цефалоспорици, амоксицилин-клавулонат, диклоксацилин), тъй като изолатите на *S. aureus* от импетиго обикновено са чувствителни към метицилин (3). Цефалексинът е предпочитаното лекарство за перорална антимикуробна терапия при деца.

Придобитите от обществото MRSA са широко разпространени (4). Ако се подозира MRSA, алтернативни антибиотици са клиндамицин, триметоприм/сулфаметоксазол и доксицилин при пациенти на възраст над 8 години (3). Емпиричното лечение зависи от разпространението и чувствителността на MRSA в определен географски регион (5).

Еритромицин и клиндамицин са алтернативи при пациенти с пеницилинова свръхчувствителност. Макролидната резистентност се увеличава в Съединените щати. Група А бета-хемолитични стрептококи (GABHS) и *S. aureus*, резистентни към клиндамицин също са докладвани.

**Пеницилонова група** – *Oxacillin*, *Amoxicillin*, *Amoxicillin+Clavulonic acid*, (*Methicillin*, *Nafcillin*, *Dicloxacillin* не са налични в България).

Пеницилините потискат изграждането на бактериалната стена и предизвикват осмотична бактериолиза, като блокират мукопептидазните хидролази и активират ендогенните инхибитори на бактериалните автолизини. Те са стандартен избор за лечение на пиококови инфекции (3).

*Amoxicillin* (капсули, прах за перорална суспензия, диспергиращи се таблетки) – препоръчителна дневна доза според тежестта на инфекцията – 20–50 мг/кг/24ч, разпределени в два до три приема. През 2016 г. е установено, че ниски дози амоксицилин увеличават способността на клетките MRSA да се прикрепят към повърхностите и да образуват биофилм. Това може да бъде основа за идентифициране на нови гени, повлияващи устойчивостта им (6). Преобладаването на щамове *S. aureus*, произвеждащи бета-лактамаза, води до резистентност към широкоспектърните пеницилини, ампицилин и амоксицилин (7). За да се преодолее проблемът с уязвимостта на бета-лактамазата, амоксицилинът е комбиниран с бета-лактамазен инхибитор, като клавуланова киселина, която също е активна срещу

щамове на стафилококи, продуциращи бета-лактамаза (8,9).

*Amoxicillin and Clavulonic acid* – ACA (Augmentin®, Amoxiclav®, Medoclav®, Curam®, Enchancin®) – 20/5 до 40/10 мг/кг/24ч при леки и 40/10 до 60/15мг/кг/24ч при тежки кожни инфекции, в двукратен/трикратен прием.

Rissog AL и сътрудници лекуват 43 деца с инфекции на кожата и меките тъкани и постигат клинично излекуване при 37 деца, получили ACA (10). Jaffe A и колеги лекуват 21 деца, страдащи от инфекции на кожата и меките тъкани, и постигат клинично излекуване при 18 деца (11). Wachs GN и съавтори имали задоволителен бактериологичен и клиничен отговор при лечение на 43 от 48 пациенти, страдащи от леки до умерени инфекции на кожата и кожна-та структура (12).

*Oxacillin* – Oxacillin® капсули – деца над 12 години (40+ кг) – 500 мг – 1 г/24ч; деца под 12 години (под 40 кг) – 50–100 мг/кг/24ч в 4-кратен прием – минимум 5 дни. Vasconcellos AG и колеги правят ретроспективно кохортно проучване с оксацилин и цефалотин при 218 деца на средна възраст 2 години, хоспитализирани между 2001 и 2008 г. в Салвадор, Североизточна Бразилия (13). Всички пациенти са изписани поради клинично възстановяване, като средната продължителност на хоспитализацията е  $7 \pm 4$  дни. Те заключават, че оксацилинът или цефалотинът остават предпочитани лекарства за лечение на неусложнен целулит в регионите, където случаите с MRSA са редки (<10%).

В друго проучване през периода 2009–2012 г. Michal Stein и колеборатори съпоставят ефективността на няколко медикамента спрямо *S.aureus*. Те събират общо 7221 изолата, като 39% са от деца (на възраст 0–18 години). Авторите наблюдават, че резистентността на *S.aureus* към Oxacillin спада от 8,4% на 3,8%), докато устойчивостта към клиндамицин се повишава от 20% на 25%. С това учените заключават, че  $\beta$ -лактамните антибиотици са добро средство на избор в детска възраст (14).

*Methicillin* – първият случай на резистентност към метицилин при *Staphylococcus* се съобщава в Обединеното кралство още 2 години след разрешението за употреба на този антибиотик (15,16). Надеждите в ефикасността на метицилина са толкова големи, че понякога агентът бива пръскан във въздуха на болничните помещения с цел да се намали количеството стафилококи и носителството им в новородените или децата в детските градини (17). Още през 1960 г. Jevons MP съобщава за спорадични резистентни на метицилин изолати на *S.aureus*, но те не са възприети за обезпокоителни (16). Производството му вече е преустано-

новено, но терминът „метицилин-резистентен *S.aureus*” е все така актуален.

**Цефалоспорици** – антибиотиците от тази групата имат близка на пеницилините структура и също потискат синтеза на пептидогликана. За разлика от пеницилините, всички цефалоспорици повлияват широк спектър на микроорганизми. Цефалоспорицините могат да взаимодействат кръстосано с пеницилин и трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анамнеза за тежка алергия към пеницилин като анафилаксия. Според консенсуса за лечение на кожни и мекотъканни инфекции (3) приложение намират Cefazolin, Cefalexin – I поколение, Ceftaroline – V поколение.

*Cefalexin* – Cefalexin®, Keflex®, Cepol®, Serogex® – гранули за перорална суспензия, капсули – 20–50 мг/кг/24ч при умерени инфекции, до 100 мг/кг/24ч при тежки, като дозата може да достигне до 4г/24ч общо, разпределени в четири приема. В рандомизирано контролирано проучване с участието на 200 деца от 6-месечна до 18-годишна възраст с неусложнени бактериални кожни инфекции, причинени от MRSA, се съпоставя ефективността от лечение с цефалексин срещу клиндамицин и установява, че няма значителна разлика между двете терапевтични средства. Следователно цефалексин остава като избор за емпиричен антибиотик (18).

*Cefazolin* – Cefazolin®, Zepilen®, Kefzol® – прах за инжекционни разтвори. Дневни препоръчителни дози – 25–50 мг/кг/24ч, 3–4 приема при леки до средно тежки инфекции; при тежки – до 100 мг/кг/24ч, 3–4 апликации. При случаи на неусложнен целулит петдневен курс на лечение е също толкова ефективен, колкото десетдневен, при условие, че на петия ден е регистрирано клинично подобрене (19). През 2007 г. Khangura S и съавт. публикуват резултати от клинично проучване на 269 деца (1–16 г.) с фациален инфекциозен целулит, лекуван със сефалоспорици I генерация – Cefalexin (per os) и Cefazolin (венозно приложен), както и Cefazolin и Probenecid. Учените установяват, че лечението цефазолин и пробенецид се асоциират с по-малко неуспехи и хоспитализация, отколкото цефазолин самостоятелно, и могат да представляват разумна алтернатива за деца с фациален инфекциозен целулит, изискващ интравенозни антибиотици (20).

**Макролиди** – действат чрез инхибиране на протеиновия синтез, по-специално чрез блокиране на 50S рибозомалната субединица. Те са широкоспектърни антибиотици, които се използват за лечение на мекотъканни инфекции. Антимикробният спектър на макролидите е малко по-широк от този на пеницилина и поради това макролидите са обичаен заместител

на пациентите с пеницилинова алергия. Бета-хемолитичните стрептококи, пневмококите, стафилококите и ентерококите обикновено са податливи на макролиди.

*Erythromycin* – Acnerin®, Davercin®, Erythran® – дермален разтвор, гел, гранули за перорална суспензия, стомашно устойчиви таблетки – дневна доза – 30–50 мг/кг/24ч, разпределени в четирикратен прием за 5–10 дни.

Проучванията показват, че локалният мупироцин е толкова ефективен, колкото пероралният еритромицин и има по-малко системни странични реакции.

*Azithromycin* – Azithromycin®, Azax®, Azitrox®, Sumamed®, Azatril®, Zmax®, Binozit® – филмирани таблетки, твърди таблетки, прах за перорална суспензия, гранули за перорална суспензия със/без удължено освобождаване, прах за инфузионен разтвор. Дневните дози за деца са 10 мг/кг/24ч в еднократен прием за 3 дни. Още през 1993 г. Rodriguez-Solares A, а по-късно и Montero L (1996 г.), определят азитромицин като ефективен при инфекции на кожата и меките тъкани (21,22). Според Pacifico L и Cheisa C (2002г), провели ретроспективно проучване относно ефективността на азитромицин при инфекциозни заболявания в детска възраст, макролидът може да се разглежда като алтернатива при лечението на инфекции на кожата и меките тъкани, съобразно местните модели на резистентност на патогените (23).

**Линкозамиди** – са група антибиотици, които имат сходно антибактериално действие с макролидите. Спектърът им на действие включва грам-положителни бактерии (предимно стафилококи), а от грам-отрицателните – само анаеробните пръчици. Те се отличават с добрата си способност да проникват в меките тъкани. Линкозамидите потискат протеиновата синтеза по време на фазата на елонгация чрез обратимо свързване към рибозомната 50S-субединица. Повлияват транслацията на активираните аминокиселини върху нарастващата пептидна верига. Имат изразен бактериостатичен ефект.

*Clindamycin* – Clindamycin®, Dalacin C®, Klimicin®, Clindamycin MIP® – гранули за сироп, инжекционен разтвор, твърди капсули. Препоръчителна дневна доза при деца над 14 г. – 0,6–1,8 г/24ч, разпределени в 3–4 приема. За деца под 14 години, дозата е 8–25 мг/кг/24ч в три- или четирикратен прием. Бебета под 10 кг – 37,5 мг по 3 пъти/24ч. Новородени под 1 месец – 15–20 мг/кг/24ч. Терапията продължава 10 дни.

През март 2015 г. Miller LG и колаборатори публикуват резултатите на двойно-сляпо, рандомизирано, клинично проучване, включващо 524 пациенти, от които 155 деца с неус-

ложнени кожни инфекции, при което съпоставят ефективността от приложението на клиндамицин и триметоприм-сулфаметоксазол и обобщават, че не откриват значителни разлики между ефикасността на двата медикамента (24).

**Оксазолидинони** – инхибират протеиновата синтеза на бактериите и по този начин се възпрепятства образуването на 70S функционален инициаторен комплекс, който е основен комплекс в процеса на транслация. Характерни са бактериостатични, но и бактерицидни свойства към някои групи стрептококи. Показание за лечение са усложнени мекотъканни инфекции, причинени от чувствителни грам (+) микроорганизми.

*Lineolid* – Zyvoxid®, Zyvox® – препоръчаната доза линезолид е 10 мг/kg – три пъти дневно при деца на възраст до 11 години и 10 мг/kg (максимална доза 600 мг) два пъти дневно при по-големи деца (25). Новородените трябва да получават доза от 10 мг/kg два пъти дневно през първата седмица от живота (26,27). Тази доза може да бъде увеличена до 10 мг три пъти дневно в случай на неадекватен клиничен отговор към началната дозировка (28).

Клиничната ефикасност и безопасност на линезолид, в сравнение с ванкомицин, за лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкани е оценена при 120 пациенти: 80 получават линезолид и 40 ванкомицин. Степента на клинично излекуване е 86,5% спрямо 82,4%, съответно, за линезолид и ванкомицин (29). В друго проспективно, рандомизирано, сляпо, контролирано, многонационално проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на линезолид и цефадроксил за лечението на неусложнени инфекции на кожните структури при педиатрични пациенти, е установено, че степента на излекуване е подобна и при двата медикамента (30).

**Гликопептиди** – гликопептидните антибиотици са създадени за повлияване на мултирезистентни щамове стафилококи, стрептококи, коринебактерии, клостридии и ентерококи. Те проявяват бактерициден ефект, който се дължи на инхибирането синтеза на бактериалната стена.

*Vancomycin* – Vancomycin MIP®, Vancocin CP®, Edicin® – дневна доза за деца над 12 години – 500 мг в 4 приема, деца под 12 години – 40 мг/кг/24ч в 4 приема, кърмачета и новородени – начална доза – 15 мг/кг – 10 мг/кг на всеки 8 ч. Максималната дневна доза е 60 мг/кг/24ч, но не бива да се надвишава 2г/24ч.

През 2012 г. Alzolibani AA и колаборатори публикуват изследване за устойчив на ванкомицин *S. aureus* (VRSA) при 80 деца (6 месе-

ца – 15 години) с атопичен дерматит в района на Qassim, Саудитска Арабия. В това проучване авторите установяват резистентност и към други антибиотични средства – към стрептомицин (100%), бензилпеницилин и ампицилин (96.7%) и оксацилин (90%). Резистентността на *S. aureus* към триметоприм/сулфаметоксазол, тигецилин и ванкомицин е съответно 63,3%, 83,3% и 53,3%. Устойчивостта към линезолид е по-малка – 5,7% (31).

През 2016 г. е установено, че настоящите препоръчвани схеми на дозиране на педиатрични пациенти (40–60 mg/kg/дневно) водят до субтерапевтични серумни концентрации в популацията (32).

**Антифолатни агенти** – антифолатите са клас антиметаболитни лекарства, които антагонизират действията на фолиевата киселина (витамин B9). Те действат специфично на синтеза на ДНК и РНК и така стават цитотоксични по време на S-фазата на клетъчния цикъл. *Trimethoprim–Sulfamethoxazole (TMP-SMX)* – Bactrim®, Biseptol®, Sumetrolin®, Trimezole® – таблетки, перорална суспензия, инфузионен разтвор, сироп – препоръчителна дневна доза, базирана на TMP компонента) – 8–12 mg/kg/24ч в 4 интравенозно приложени дози или в 2 перорални. В България дозите за перорална суспензия Biseptol® са 4–6 mg/kg/24ч (TMP) и 20–30 mg/kg/24ч (SMX) – 10–14 дни.

Сулфаметоксазол-триметопримът (SMX-TMP) е препоръчителен антибиотик за придобити в обществото MRSA инфекции на кожата и меките тъкани (3), но съществува убеждение, че е неефективен за група А стрептококово (GAS) асоциирани заболявания (33) и затова в тези случаи се препоръчва двойна терапия (3). Това вярване отчасти произтича от ранни проучвания, които съобщават за *in vitro* устойчивостта на GAS към SMX-TMP (34,35) Harper, Bowen AC и съавт. (2017 г.) провеждат систематичен преглед на 196 проучвания, които разглеждат полезността на SXT-TMP за лечение на кожни и мекотъканни инфекции, причинени от GAS или *S. aureus*, включително метицилин-резистентни (MRSA). От 10 рандомизирани контролирани проучвания 8 са демонстрирали ефикасността на SXT-TMP при пиодермии, включително състояния, включващи GAS. Тези открития подкрепят използването на SXT-TMP за лечение на импетиго и гноен целулит (без допълнителен бета-лактамен агент), абсцес и инфекции на рани (36).

**Тетрациклинова група** – антибактериални/антипротозойни препарати за системна употреба: доксицилин, тетрацилин. Тетрациклините са широкоспекърни бактериостатични препарати, които действат чрез инхибиране на протеиновата синтеза, блокирайки

аминоацил тРНК. Те са активни срещу широк спектър грам (±) микроорганизми. Приложението им при деца под 8-годишна възраст не е препоръчително поради нежеланите ефекти, които има върху костната система и зъбите.

Съществуват и други медикаменти, които са препоръчителни за лечение на кожни и мекотъканни инфекции според гайдлайна на Stevens DL и съавтори от 2014 г., но те не са приложими в България (3). Такива са β-лактамите Nafcillin, Dicloxacillin, Ceftriaxone – цефалоспорин V генерация.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Честотата на кожните и мекотъканни инфекции в детска възраст нараства. Лекарят трябва да бъде в състояние да разпознае и диагностицира широк спектър от заболявания, вариращи от доброкачествени състояния до тези, които са рискови за развитие на усложнения или непосредствено застрашаващи живота. Диагнозата често е клинична и лечението трябва да бъде съобразено с най-вероятните организми, присъстващи в дадена популация от пациенти, но предвид нарастващата устойчивост на микроорганизмите към антибиотичните препарати, желателно е приложеното лечение винаги да бъде предшествано от културно изследване и антибиограма за чувствителност на бактериалните агенти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infectious Program Network. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Eng J Med*. 2005.352(14), 1436-1444.
2. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P et al. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *S.aureus*: 2005 status in USA. *Ann Clin Microbiol. Antimicrob*. 2006. 5, 2.
3. [Guideline] Stevens DL et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious disease society of America. 2014 Jul15. 59(2):10-52
4. Gorwitz RJ. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and update. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Oct. 27(10):925-6.
5. Bernard P. Management of common bacterial infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Apr.21(2): 122-8.
6. Mlynek KD, Callahan MT, Shimkevitch AV, Effects of Low-Dose Amoxicillin on *Staphylococcus*

- aureus* USA300 Biofilms. 2016 May; 60(5): 2639–2651.
7. Finland M. Changing patterns of susceptibility of common bacterial pathogens to antimicrobials. *Ann Intern Med.* 1972;76:1009–1036.
  8. Wise PJ, Neu HC. Experience with amoxicillin: an overall summary of clinical trials in the United States. *J Infect Dis.* 1974;129(suppl):266–275.
  9. Neu HC, Fu KP. Clavulanic acid; a novel inhibitor of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;14:650–655.
  10. Rissor WL, Paplan SL, Mason EO. Treatment of soft tissue infections in children with amoxicillin-clavulanic acid combination or Cefaclor. *Current Ther Res.* 1985; 37:747–753.
  11. Jaffe A, O'Brien CA, Reed MB. Randomized comparative evaluation of Augmentin and Cefaclor in paediatric skin and soft-tissue infections. *Current Ther Res.* 1985;338:160–168.
  12. Wachs GN, Nelen TM, Parish LC. Comparison of Cefadroxil and amoxicillin/clavulanate in mild, moderate skin and skin-structure infections. *Advances in Therapy.* 1992; 9:69–80.
  13. Vasconcellos AG, Leal RD, Silvany-Neto A, Nascimento-Carvalho CM. Oxacillin or cefalotin treatment of hospitalized children with cellulitis. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 01 Jan 2012, 65(1):7-12 PMID: 22274151
  14. Stein M, Komerska J, Prizade M et al. Clindamycin resistance among *Staphylococcus aureus* strains in Israel: implications for empirical treatment of skin and soft tissue infections. *Int. J of Infect Dis.* Volume 46, May 2016, Pages 18-21
  15. Enright MC. The evolution of a resistant pathogen-the case of MRSA. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:474–479.
  16. Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet* 1963;1:904–907.
  17. Elek SD, Fleming PC. A new technique for the control of hospital cross infection. *Lancet.* 1960; ii: 569–72
  18. Chen AE, Carrol KC, Diener-West Marie et al. Randomized Controlled Trial of Cephalexin Versus Clindamycin for Uncomplicated Pediatric Skin Infections. *Pediatrics.* 2011 Mar; 127(3): e573–e580.
  19. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ et al. Comparison of short-course (5-days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med.* 2004. 164:1669-74.
  20. Simi Khangura, Jonathan Wallace, Niranjana Kissoon, Tanuja Kodeeswaran. Management of cellulitis in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2007 Nov;23(11):805-11. doi: 10.1097/PEC.0b013e31815a032f.
  21. Rodriguez-Solares A, Perez-Gutierrez F, Prospero J, et al. A comparative study of the efficacy, safety and tolerance of azithromycin, dicloxacillin and flucloxacillin in the treatment of children with acute skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31(suppl E):103-109.
  22. Montero L. A comparative study of the efficacy, safety and tolerability of azithromycin and cefaclor in the treatment of children with acute skin and/or soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother.* 1996;37(suppl C):125-131.
  23. Pacifico L, Cheisa C. Azithromycin in children: A critical review of the evidence, January 2002, Pages 54-76
  24. Loren G. Miller, M.D., M.P.H., Robert S. Daum, M.D., C.M., C. Buddy Creech, M.D., M.P.H., Clindamycin versus Trimethoprim–Sulfamethoxazole for Uncomplicated Skin Infections. *N Engl J Med.* 2015; 372:1093-1103.
  25. Silvia Garazzino, Pier-Angelo Tovo. Clinical experience with linezolid in infants and children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, Issue suppl\_4, May 2011, Pages iv23–iv41.
  26. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, vol.22, pg. S153-7.
  27. Kearns GL, Jungbluth GL, Abdel-Rahman SM, et al. for the Pediatric Pharmacology Research Unit Network. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, vol. 74, pg. 413-22.
  28. Chiappini E, Conti C, Galli L, et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. *Clin Ther*, 2010, vol. 32, p.66-88.
  29. Sheldon L Kaplan, Jaime G Deville, Ram Yogev et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Aug;22(8):677-86. doi: 10.1097/01.inf.0000078160.29072.42.
  30. Wible K, Tregnaghi M, Bruss J, et al. Linezolid versus cefadroxil in the treatment of skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, vol. 22, pg. 315-22.
  31. Alzolibani AA, Al Robaee AA, Al Shobaili HA et al. Documentation of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) among children with atopic dermatitis in the Qassim region, Saudi Arabi 2012 Sep;21(3):51-3.
  32. Arfa P, Karimi A, Rafiei Tabatabaei S et al. A Prospective Study to Assess Vancomycin Serum Concentrations in Pediatric Patients with Current Dosing Guidelines. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*, 01 Jan 2016, 15(1):341-346
  33. Bowen AC, Lilliebridge RA, Tong SY, Baird RW. Is *Streptococcus pyogenes* resistant or susceptible

to trimethoprim-sulfamethoxazole? *J Clin Microbiol.* 2012 Dec; 50(12):4067-72.

34. Harper GC, Cawston WC. The in-vitro determination of the sulphonamide sensitivity of bacteria. *J Pathol Bacteriol* 1945; 57:59–66.
35. Wilson AT. Method for testing in vitro resistance of group A hemolytic streptococci to sulfonamides. *Proc Soc Exp Biol Med* 1945; 58:130–3.
36. Bowen AC, Carapetis JR, Currie BJ et al. Sulfamethoxazole-Trimethoprim (Cotrimoxazole) for Skin and Soft Tissue Infections Including Impetigo, Cellulitis, and Abscess. 2017 Nov 2; 4(4): ofx232.

**Адрес за кореспонденция:**

Женя Стоянова

Отделение по кожни болести и венерология

УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД

бул. „Хр. Смирненски“ 1

Варна, 9010

e-mail: Zhenya.Borisova@mu-varna.bg