

Antibiotická profylaxe infekční endokarditidy

Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP a České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP

Jiří Beneš¹, Pavla Paterová², Lukáš Bauer³, Václav Musil⁴

¹ Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, FN Bulovka, Praha

² Ústav klinické mikrobiologie, LF a FN Hradec Králové

³ Oddělení klinické farmacie, FN Bulovka, Praha

⁴ Klinika dětských infekčních nemocí, LF a FN Brno

Platnost od 1.10.2024. Plánovaná revize 1.10.2029.

Úvod

Evropská kardiologická společnost vydala na podzim 2023 aktualizovaný Doporučený postup diagnostiky a léčby infekční endokarditidy [1], který byl následně přejet četnými národními kardiologickými společnostmi, včetně České kardiologické společnosti [2]. V těchto guidelines je věnována velká pozornost zobrazovacím metodám využitelným pro diagnostiku infekční endokarditidy (IE) a jsou zde předložena doporučení pro řešení různých speciálních situací. Bohužel v oblasti antibiotické léčby i antibiotické profylaxe v souvislosti se zdravotnickými výkony obsahuje text guidelines četné nedostatky a chyby [3]. Tři české odborné společnosti proto vytvořily vlastní Doporučený postup antibiotické profylaxe infekční endokarditidy, který by měl sloužit jako vodítko pro lékaře pracující v České republice.

Pacienti se středním a vysokým rizikem vzniku IE by měli podléhat dispenzarizaci u kardiologa a měli by dodržovat zásady prevence IE. Doporučovaná opatření jsou popsána na stránkách České kardiologické společnosti [4]. Antibiotická profylaxe IE, o které pojednává tento doporučený postup, je indikována pouze u pacientů s vysokým rizikem vzniku IE, u nichž jsou prováděny výkony spojené s rizikovou bakteriemií.

Následující doporučení nejsou právně závazná a nezbavují ošetřujícího lékaře zodpovědnosti vycházející ze znalosti SPC léčivých přípravků a zvažít u každého pacienta individuální okolnosti diagnostiky a léčby.

Tabulky s doporučenými režimy antibiotické profylaxe

V následujících tabulkách jsou popsány doporučené antibiotické režimy pro dospělé a dětské pacienty. Obvykle jde o jednorázové podání; u operací trvajících ≥ 4 hod je při použití antibiotik s krátkým poločasem (v tomto případě jde o betalaktamová antibiotika) nutný redosing á 3 hod ve stejné dávce jako před výkonem.

Orální a intramuskulárně aplikovaná ATB se podávají 60 minut před výkonem. Při i.v. podání má výkon následovat hned po ukončení infuze.

Dávkování pro dospělé pacienty platí pro nemocné se standardní hmotností (60-100 kg). U dávkování pro děti je nutné respektovat zásadu, že vypočtená dávka nesmí přesáhnout dávku stanovenou pro dospělé pacienty.

Tab. 1: Antibiotická profylaxe IE u stomatologických výkonů

| Situace | Antibiotikum | Dospělí | Děti |
|---|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Bez alergie na penicilinová ATB | amoxicilin | 2 g p.o. | 50 mg/kg p.o. |
| | ampicilin | 2 g i.v. nebo i.m. | 50 mg/kg i.v. nebo i.m. |
| | cefadroxil ^a | 2 g p.o. | 50 mg/kg p.o. |
| Alergie na penicilin nebo aminopeniciliny | cefazolin | 2 g i.v. nebo i.m. | 50 mg/kg i.v. nebo i.m. |
| | klindamycin | 600 mg p.o., i.v. nebo i.m. | 15 mg/kg p.o., i.v. nebo i.m. |
| | klaritromycin | 500 mg p.o. | 15 mg/kg p.o. |

^a Cefadroxil je zde uveden jen jako záložní antibiotikum využitelné při nedostupnosti amoxicilinu.

Pozn.: Cefalosporiny lze podat pacientům s nejistou alergií na penicilin v anamnéze; nelze je použít u osob, které měly v minulosti po podání penicilinů hypotenzi, dušnost nebo edémy. Riziko zkřížené reakce je při použití cefadroxilu významně vyšší než při podání cefazolinu [5].

Tab. 2: Antibiotická profylaxe IE při očekávané enterokokové a stafylokokové bakterémii.

| Situace | Antibiotikum | Dospělí | Děti |
|---------------------------------------|---------------|----------------------------------|---|
| Očekávaná enterokoková bakterémie | amoxicilin | 2 g p.o. | 50 mg/kg p.o. |
| | ampicilin | 2 g i.v. nebo i.m. | 50 mg/kg i.v. nebo i.m. |
| | linezolid | 600 mg p.o. nebo i.v. | 15 mg/kg p.o. nebo i.v. |
| | vankomycin | 25 mg/kg pomalu i.v. (10 mg/min) | 30 mg/kg pomalu i.v. ^a (10 mg/min) |
| Očekávaná bakterémie <i>S. aureus</i> | flucloxacilin | 2 g p.o. nebo i.v. | 50 mg/kg p.o. nebo i.v. |
| | cefadroxil | 2 g p.o. | 50 mg/kg p.o. |
| | oxacilin | 2 g i.v. nebo i.m. | 50 mg/kg i.v. nebo i.m. |
| | cefazolin | 2 g i.v. nebo i.m. | 50 mg/kg i.v. nebo i.m. |
| | klindamycin | 600 mg p.o., i.v. nebo i.m. | 15 mg/kg p.o., i.v. nebo i.m. |
| | linezolid | 600 mg p.o. nebo i.v. | 15 mg/kg p.o. nebo i.v. |
| | vankomycin | 25 mg/kg pomalu i.v. (10 mg/min) | 30 mg/kg pomalu i.v. ^a |

^a Infuze by měla kapat minimálně jednu hodinu a současně rychlost podání nesmí překročit 10 mg/min.

Pozn.: Cefalosporiny lze podat pacientům s nejistou alergií na penicilin v anamnéze; nelze je použít u osob, které měly v minulosti po podání penicilinů hypotenzi, dušnost nebo edémy. Riziko zkřížené reakce je při použití cefadroxilu významně vyšší než při podání cefazolinu [5].

Principy ATB profylaxe infekční endokarditidy

Názory na profylaxi infekční endokarditidy (IE) prošly od 50. let minulého století pozoruhodným vývojem. Měnil se názor na (a) nebezpečnost jednotlivých výkonů (riziko významné bakterémie), (b) na závažnost různých kardiálních predispozicí i (c) na samotný cíl profylaxe.

Ad a) Za rizikové z hlediska rozvoje IE se v současné době považují jen ty výkony, u nichž se očekává, že mohou způsobit vyplavení viridujících streptokoků, *Staphylococcus aureus* nebo enterokoků do krevního řečiště. Jen tyto bakterie mají totiž vysokou afinitu ke tkáni chlopní [6].

Ad b) Kardiální predispozice, které jediné jsou považovány za důvod k antibiotické profylaxi, jsou nyní definovány jako:

- stav po prodělané IE;

- chirurgicky implantovaná chlopenní náhrada nebo jiný cizorodý materiál použitý pro plastiku chlopně;
- katetrizačně implantovaná aortální nebo pulmonální chlopenní náhrada;
- neléčená cyanotická vrozená srdeční vada, a rovněž stavy po uměle vytvořené paliativní spojce, konduitu nebo s přítomností jiné protézy, pokud zůstává reziduální zkrat nebo chlopenní regurgitace;
- implantovaná mechanická podpora funkce komor (*ventricular assist device*, VAD)

Po chirurgické nebo katetrizační korekci chlopenní vady, jestliže není přítomen reziduální defekt nebo chlopenní protéza, je antibiotická profylaxe doporučena po dobu prvních 6 měsíců po výkonu [1,2]. U pacientů se středním rizikem IE (revmatická choroba srdeční, degenerativní chlopenní onemocnění, kongenitální chlopenní vady jako např. bikuspidální aortální chlopeč, s implantovanými kardiostimulátory a defibrilátory, hypertrofickou kardiomyopatií, transkatetrovou plastikou mitrální nebo trikuspidální chlopně, po transplantaci srdce) není ATB profylaxe rutinně doporučena, ale měla by být zvážena na individuální bázi.

Ad c) Původním deklarovaným cílem antibiotické profylaxe bylo zabránit rizikové bakteriémii; podávání antibiotik proto bylo doporučeno zahájit již 2 dny před výkonem a skončit 2 dny po výkonu, celkem tedy 5 dní. Později se ukázalo, že stačí usmrtit bakterie vyplavené do krve; profylaxe tedy mohla být postupně zkrácena na krátkodobé krytí výkonu jedinou dávkou baktericidního antibiotika. Nakonec byla přijata představa, že cílem profylaxe je zabránit adhezi bakterií na poškozený povrch chlopní. Proto k profylaxi není nutné použít baktericidní antibiotika, ale postačují přípravky, které bakteriím znemožní plně rozvinout jejich patogenní potenciál, v tomto případě především tvorbu adhezínů a fimbrií. Toto zadání splňují i bakteriostatická antibiotika [7,8].

Od 90. let minulého století sílí další trend, a sice skepse vůči přínosu antibiotické profylaxe, která vyvrcholila doporučením britských odborníků, podle něhož není žádná rutinní antibiotická profylaxe IE indikována [9]. Argumenty k tomuto postoji shrnuje řada článků [8,10,11].

V současné době panuje obecný souhlas, že **antibiotická profylaxe IE je indikována pouze u pacientů s nejzávažnější kardiální predispozicí, u nichž jsou prováděny výkony spojené s rizikovou bakteriémií**, přičemž obě tyto podmínky musejí být splněny současně [1,2].

Antibiotická profylaxe výkonů v dutině ústní

Tato profylaxe je cílena proti viridujícím streptokokům. Její význam není zpochybňován, protože sliznice ústní dutiny je prakticky vždy kolonizována viridujícími streptokoky, takže každá perforace sliznice může způsobit streptokokovou bakteriémií. Mezi rizikové dentální procedury patří: extrakce zubů, chirurgie dutiny ústní (periodontální chirurgie, implantáty a biopsie) a další krvavé manipulace s dásněmi a periapikálními oblastmi zubu [1,2].

Doporučené profylaktické režimy jsou shrnuty v tabulce 1. Nejvhodnějším orálním přípravkem je amoxicilin, který má výhodnější farmakokinetické vlastnosti než v penicilin. Konkrétně jde o lepší biologickou dostupnost (70-80 % vs. 60-65 %) a delší biologický poločas (1 hod vs. 30 min)[12]. Při nutnosti parenterálního podání je analogicky lékem první volby ampicilin. Streptokoky netvoří penicilinázu, proto není vhodné používat v této indikaci potencované aminopeniciliny (Augmentin, Amoksiklav apod.).

Jako alternativu lze použít cefalosporiny 1. generace, a to orální (cefadroxil) nebo parenterální (cefazolin). Cefadroxil se výborně vstřebává z GIT (90 %). Postranní řetězec cefadroxilu je podobný jako postranní řetězec aminopenicilinů, proto je zde poměrně vysoké riziko zkřížené alergie. Naopak cefazolin má postranní řetězec odlišný a riziko zkřížené alergie je zde velmi nízké)[13]. Cefalosporiny vyšších generací mají zbytečně široké spektrum účinku a jejich podání v této indikaci není vhodné. Jestliže není možné použít penicilinové ani cefalosporinové antibiotikum, typicky kvůli předchozí alergické reakci, lze podat klindamycin nebo klaritromycin, jejich účinnost je však nižší než účinnost

amoxicilinu [14-17]. Při použití orální profylaxe je nutno připomenout, že klindamycin má biologickou dostupnost 90 %, zatímco klaritromycin 55 % [12].

Používání klindamycinu v profylaxi IE bylo v posledních evropských doporučených postupech [1,2] zatraceno s poukazem na riziko rozvoje klostridiové kolitidy s těžkým až fatálním průběhem [18]. Tyto obavy se však v současné době již nejeví jako opodstatněné [3,17] a nejsou ani sdíleny dalšími odborníky: klindamycin je nadále doporučován k profylaxi IE jako alternativa aminopenicilinů v recentních renomovaných učebnicích [5,20].

Antibiotická profylaxe u jiných než stomatologických výkonů

Toto téma je vnímáno jako kontroverzní, protože jde o vysoce heterogenní skupinu situací, ke kterým nelze zaujmout jednoduchý obecný postoj. Názory na tuto profylaxi prodělaly několik zásadních změn, od silného doporučení v roce 2004 [21] k silnému odmítnutí o 11 let později [22]. Nynější stanovisko ponechává ošetřujícímu lékaři prostor k samostatnému individuálnímu rozhodování, samozřejmě stále za předpokladu, že jde o pacienta s vysokým rizikem vzniku IE [1,2].

V této situaci považujeme za užitečné podat aspoň základní návod, jak postupovat.

Doporučujeme položit si před různými léčebnými výkony u vysoce rizikových pacientů následující dvě otázky: Bude výkon provázen významnou bakterémií v systémovém krevním řečišti? Jestliže ano, očekáváme přítomnost výše zmíněných tří skupin bakterií (tj. viridujících streptokoků, *S. aureus*, nebo enterokoků), které mají vysokou afinitu ke tkáni chlopní? Kladná odpověď na obě otázky je důvodem k podání antibiotické profylaxe.

Poměrně často nastává situace, kdy se při invazivním léčebném výkonu mohou dostat do krevního řečiště různé bakterie, jiné než výše jmenovaná trojice patogenů. Za těchto okolností jistě lze krýt léčebný výkon podáním antibiotika, je to však profylaxe bakterémie nebo sepse, nikoli profylaxe endokarditidy. Proto taková situace není v našem Doporučení zmiňována.

Pro upřesnění připojujeme několik příkladů:

- Tonzilektomie i adenotomie pravděpodobně způsobí bakterémii, přičemž do krevního řečiště se dostanou viridující streptokoky. Je proto vhodné krýt výkon aminopenicilinem stejně jako stomatologické výkony (tabulka 1).
- Koloskopie s excízi polypů může způsobit vyplavení střevních bakterií, včetně *Streptococcus gallolyticus* a enterokoků, do krevního řečiště. Tyto bakterie však budou zachyceny při průchodu játry, bakterémie tedy zůstane omezena na portální řečiště. Antibiotická profylaxe IE proto není indikována.
- Cystoskopie u pacienta s chronickou infekcí močových cest není indikací k antibiotické profylaxi IE, jestliže původcem infekce je *E. coli*. Kdyby však v téže situaci byly z moče izolovány enterokoky, je profylaxe indikována a výběr antibiotika se bude řídit citlivostí vykultivovaného kmene.
- Rutinní katétrizace močového měchýře (zavedení, respektive výměna močového katétru) není důvodem k antibiotické profylaxi IE, i kdyby měl pacient chronickou kolonizaci močových cest enterokoky. Riziko vzniku bakterémie je v tomto případě významně nižší než při cystoskopii; kromě toho opakované podávání antibiotik při každé výměně močového katétru by mohlo pacienta poškodit narušením jeho mikrobioty nebo selekcí rezistentních kmenů.
- Incize podkožního abscesu, kde předpokládáme stafylokokovou etiologii, může být spojena s léčebným podáním protistafylokokového antibiotika, a pak nemluvíme o profylaxi, nýbrž o léčbě. U imunokompetentních pacientů ale může chirurg provést incizi bez antibiotické léčby. V takovém případě, jde-li o osobu s vysokým rizikem vzniku IE, je indikována antibiotická profylaxe zaměřená proti *S. aureus*.

Doporučené profylaktické režimy při očekávané enterokokové a stafylokokové bakteriémii jsou shrnuty v tabulce 2. Lékem první volby je vždy penicilinové antibiotikum.

Při profylaxi enterokokové endokarditidy záleží výběr přípravku na zjištěné nebo předpokládané citlivosti mikroba. *Enterococcus faecalis* je obvykle dobře citlivý vůči amoxicilinu/ampicilinu, zatímco *E. faecium* je vůči aminopenicilinům rezistentní.

Při výběru přípravku proti *S. aureus* je nutné vědět, že oxacilin není vhodný pro orální podání vzhledem k nízkému vstřebávání z GIT (30-40 %); místo něho lze předepsat flucloxacilin (50-70 %)[12]. Jako alternativní protistafylokoková antibiotika lze použít cefalosporiny 1. generace (cefadroxil orálně, cefazolin parenterálně, podrobnosti viz výše) nebo klindamycin.

Potřebujeme-li dosáhnout účinku proti multirezistentním stafylokokům (MRSA), je pro orální profylaxi doporučen linezolid [1,2]. Stejně dobrou službu by pravděpodobně prokázal i kotrimoxazol [23,24], v literatuře však nejsou doklady o jeho spolehlivosti v této indikaci.

V nejistotě doporučujeme žádat o radu pracovníky místního antibiotického střediska nebo konzultujícího infektologa.

Farmakologický dodatek

Cefadroxil, flucloxacilin, klindamycin a linezolid jsou k dispozici pro orální podání ve formě tablet nebo kapslí, nikoli v tekuté formě. Malým dětem a obecně osobám, které nejsou schopné polykat tablety, lze v současné době předepsat jen amoxicilin sirup. Při nedostupnosti je možné amoxicilin sirup předepsat i formou magistraliter. Podobně je možné nechat v lékárně připravit malým dětem kapsle se sníženým množstvím cefadroxilu nebo klindamycinu [25]. Jako další alternativu lze použít parenterálně podávané přípravky.

U pacientů se změněnou farmakokinetikou (např. nedonošené děti, děti do 1 měsíce věku, obézní a kachektičtí pacienti) je vhodné konzultovat příslušného specialistu (neonatolog, klinický farmaceut).

Literatura:

1. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
2. Línková H, Marek D, Mates M, et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro léčbu endokarditidy 2023. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. Překlad zkráceného dokumentu vypracovaný Pracovní skupinou pro chlopenní a vrozené srdeční vady České kardiologické společnosti, Českou společností kardiiovaskulární chirurgie ČLS JEP a Společností infekčního lékařství ČLS JEP. Cor Vasa. 2024;66:112-168.
3. Beneš J. Kritický komentář k textu „2023 ESC Guidelines for the Management of Endocarditis“. Cor Vasa 2024;66:455-465.
4. Česká kardiologická společnost ČLS JEP: Profylaxe infekční endokarditidy. Dostupné na: <https://www.kardio-cz.cz/zakladni-informace-ps-chlopenni-a-vrozene-srdecni-vady-v-dospelosti-271/>.
5. Kaplan SL, Vallejo JG. Infective Endocarditis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds): Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier 2019, 256-270.
6. Holland TL, Bayer AS, Fowler VG Jr. Endocarditis and Endovascular Infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds): Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Elsevier 2020, 1068-1108.
7. Little J. The American Heart Association's guidelines for the prevention of bacterial endocarditis: a critical review. Gen Dent. 1998 Sep-Oct;46(5):508-15.

8. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1736-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095.
9. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Prophylaxis Against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis Against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008 Mar.
10. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med*. 1995 Jan 5;332(1):38-44. doi: 10.1056/NEJM199501053320107.
11. Pelouch R. Profylaxe infekční endokarditidy. *Interv Akut Kardiol* 2011;10(4):170-174.
12. Grayson ML (ed.): *Kucer's the Use of Antibiotics*, 6th ed. London: Edward Arnold Ltd. 2010.
13. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β -Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy (Basel)*. 2019 Jul 29;7(3):103. doi: 10.3390/pharmacy7030103.
14. Maeda K, Hirai Y, Nashi M, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility of oral bacteria isolated from the blood cultures of patients with infective endocarditis. *J Dent Sci*. 2022 Apr;17(2):870-875. doi: 10.1016/j.jds.2021.09.023.
15. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2019 Nov;150(11):948-959.e4. doi: 10.1016/j.adaj.2019.06.017.
16. Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM, et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Aug;41(8):1673-6. doi: 10.1128/AAC.41.8.1673.
17. Glauser MP, Francioli P. Successful prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis with bacteriostatic antibiotics. *J Infect Dis*. 1982 Dec;146(6):806-10. doi: 10.1093/infdis/146.6.806.
18. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, et al. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Aug;70(8):2382-8. doi: 10.1093/jac/dkv115.
19. Cloitre A, Duval X, Tubiana S, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 May 1;24(3):e296-e304. doi: 10.4317/medoral.22818.
20. Hoen B, Duval X, Durack DT. Prevention of Infective Endocarditis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds): *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th ed. Elsevier 2020, 1141-1150.
21. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Feb;25(3):267-76. doi: 10.1016/j.ehj.2003.11.008.
22. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.

23. Hyun DY, Mason EO, Forbes A, Kaplan SL. Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jan;28(1):57-9. doi: 10.1097/INF.0b013e3181826e5e.
24. McDougal LK, Fosheim GE, Nicholson A, et al. Emergence of resistance among USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing invasive disease in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep;54(9):3804-11. doi: 10.1128/AAC.00351-10.
25. Štefan M. Empirická ambulantní antibiotická terapie nejčastějších akutních komunitních bakteriálních infekcí u dětí. *Pediatric pro praxi*. 2024;25(4):206-212. doi: 10.36290/ped.2024.042.