

Téze k tématu:

Zásady léčby mikrobiálních onemocnění

Prof. MUDr. Eva McCaskey Hadašová, CSc.

Obecné zásady léčby mikrobiálních onemocnění
Užití antimikrobiálních léčiv u novorozenců a kojenců
Užití antimikrobiálních léčiv v graviditě
Užití antimikrobiálních léčiv v laktaci

HLAVNÍ PRINCIPY LÉČBY BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ

- n Léčba mikrobiálních onemocnění je jednou z nejzávažnějších oblastí medicíny s medicínským i společensko-sociálním dopadem.*
- n Jejím cílem je zajistit nejen efektivní léčbu infekčního onemocnění,*
- n ale současně omezit šíření rezistentních kmenů mikroorganismů jako hlavní hrozby antibiotické léčby;*
- n Indikovanost antibiotické léčby je stále zásadním problémem zvláště v linii 1. kontaktu s pacientem;*
- n Souhrn opatření pro účinné a bezpečné používání antimikrobních léčiv je označován jako Antibiotická politika.*

HLAVNÍ PRINCIPY LÉČBY BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ (1)

1. Hlavní zásada racionálního podávání antibiotik (AB):

**Podávat AB jen v indikovaných případech,
dobře zvážit tzv. „empirické“ nasazení antibiotika**

- n *empirická léčba je obv. používána jako **iniciální terapie**
- n je většinou **necílená**, tj. není podložena bakteriologickou diagnózou.

Samozřejmě zásada: při necíleném nasazení před 1. dávkou odebrat vzorek na bakteriologické vyšetření! Podle výsledku případně léčbu upravit

Kdy je necílené nasazení AB plně odůvodněné:

- n těžké život ohrožující infekce (sepsa, meningitidy aj.)
- n středně těžké infekce u rizikových pacientů

Kdy je naopak necílené podání neodůvodněné?

Otitis media, uroinfekce – je vhodné vyčkat na stanovení původce

HLAVNÍ PRINCIPY LÉČBY BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ (1a)

Výběr antibiotika pro iniciační léčbu:

- n** *baktericidní antibiotika*
- n** *obvykle kombinace pokrývající gramnegativní i předpokládané grampozitivní spektrum (nejčastěji aminoglykosid + beta-laktam)*
- n** *injekční aplikace (im, iv, iv infuze)*
- n** *plně účinné dávky obou antibiotik v kombinaci, při horní hranici doporučeného rozmezí*

HLAVNÍ PRINCIPY LÉČBY BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ (2)

2. důležitá zásada:

Včasný začátek - rychlé dosažení optimální koncentrace - dostatečná délka léčby

n optimální koncentrace v plazmě (peak):

n systémové infekce 2 až 5-nás. MIC_{90}

n abscesy, opouzdřená ložiska až 20-nás. MIC_{90}

n intervaly mezi dávkami:

hlavní faktory pro určení intervalů:

n $t_{1/2}$ plazmatický a tkáňový, tj. farmakokinetické vlastnosti

n příp., tzv. postantibiotický efekt (PAE)

n PAE je různý u různých kmenů bakterií avůči různým antibiotikům, závisí na mechanismu účinku

n stav eliminačních orgánů pacienta

n věk pacienta

HLAVNÍ PRINCIPY LÉČBY BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ (2a)

- n trvání léčby je závislé
 - n *na stavu onemocnění a celkovém stavu pacienta*
 - n *na druhu a vlastnostech původce onemocnění*
 - n *na mechanismu účinku antimikrobiální látky*
 - n *může se lišit u baktericidních a bakteriostatických ATB*

HLAVNÍ PRINCIPY LÉČBY BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ (3)

3. zásada:

Přednost cílené monoterapii, uvážlivý přístup ke kombinacím

- n Cílená a efektivní monoterapie je vhodná a možná – je třeba umět ji využívat
- n Je účelné dávat přednost baktericidnímu AB (v případě potřeby širokospektrému) před kombinací, zvl. bakteriostatických AB (nutno znát mechanismy účinku)
- n Výjimky z tohoto pravidla tvoří osvědčené kombinace (viz příklady v učebnici, poznámky v prakticích, výuka oboru infekční lékařství)
- n Hlavním důvodem pro podání kombinace AB je iniciální (obv. empirické) nasazení léčby u těžkých život ohrožujících onemocnění
- n Dalším racionálním důvodem pro užívání kombinací je omezení rezistence podáváním AB s vhodnými chemoterapeutiky pro (kupř. léčba TBC dvoj- či trojkombinací)

HLAVNÍ PRINCIPY LÉČBY BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ (3)

Další principy AB politiky:

**Vhodnou strategií léčby omezovat vznik a
nárůst rezistentních kmenů bakterií**

- n Dočasně či trvale vyřazovat AB s vysokým stupněm rezistence*
- n Používat širší paletu AB, bránit se stereotypům*
- n Účelně rotovat – obměňovat používanou škálu AB a chemoterapeutik*
- n Omezovat volný a tedy nekontrolovatelný prodej AB*

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ U NOVOROZENCŮ (1)

- n *Bakteriální infekce zůstávají celosvětově nejčastější příčinou morbidity a mortality novorozenců v prvních 48 hodinách života;*
- n *Hlavními patogeny v prvním měsíci života jsou gram-negativní bakterie, zejména Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Pseudomonas spp.,*
- n *U časných neonatálních sepsí jsou stále častou příčinou Streptococcus agalaxiae a multirezistentní Escherichia coli*
- n *U sepsí s pozdním nástupem bývá původcem koagulázonegativní Staphylococcus aureus, často MRSA (methicilin rezistentní kmeny) a streptokoky skupiny B.*

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ U NOVOROZENCŮ (2)

„Nejlepší léky v 1. týdnu života jsou žádné léky“

PROČ? - Renální exkrece i jaterní detoxikace nedostatečná
- Nasazení antibiotika v tomto údobí může mít i celoživotní následky (hluchota, poškození jater, neurotoxicita, aj.)

- n *Bohužel při vypuknutí infekce se bez léčby neobejdeme.*
- n *Řešením léčby neonatálních infekcí není co nejagresivnější léčba moderními antibiotiky s co nejširším spektrem, jak je to některými infekciology doporučováno;*
- n *Naopak je třeba se vracet ke „klasické“ racionální cílené léčbě AB s užším spektrem, případně k osvědčeným kombinacím.*
- n *Neméně důležité je dodržování zásad správné klinické praxe na novorozenecké JIP;*
 - n *základním požadavkem je opakované důkladné mytí rukou po manipulaci s infikovaným pacientem,*
 - n *izolace a kohortizace pacientů kolonizovaných multirezistentními kmeny.*

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ U NOVOROZENCŮ (3)

Pokud se rozhodneme pro antimikrobiální léčbu jako nezbytnou, pak

- n **Léčba musí být zahájena co nejdříve po vzniku podezření na infekci***

Septikemie s časným začátkem:

Vždy nutná kombinace baktericidních AB, a to nejčastěji beta-laktamového AB („time-dependent“) s aminoglykosidem („concentration-dependent“)

- n **Septikemie s pozdním začátkem:***

u nastupující sepse bez zjevného orgánového poškození je doporučován kloxacilin i.v. s aminoglykosidem jako nejefektivnější léčba u koagulázonegativního Staph. aureus (který jen zřídka vyvolává fulminantní sepsi). Je-li kmen rezistentní k této kombinaci, pak lze přejít např. na vankomycin.

- n **Další neonatální infekce – viz obor dětské lékařství a infekciologie.***

BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA U NOVOROZENCŮ

Lze použít většinu penicilinů nebo cefalosporinů,
spíše výjimečně monobaktamy či karbapenemy (někdy je
doporučován meropenem u infekce vyv. *Pseudomonas spp.*)*

- n *pokud možno se vyhnout 3. generaci cefalosporinů,
neboť jsou mohutnými induktory tvorby beta-laktamáz (zejm.
AmpC) a zvyšují výskyt gramnegativních bakterií
produkcí širokospektré beta-laktamázy s rezistencí
přenášenou plasmidy.*
- n Tato 3. generace CEF by měla být rezervována pro léčbu
meningitid, protože dobře přestupují do CSF.*
- n **Beta-laktamová AB nepoddávat !**
Mají nízkou toxicitu, nehrozí vážnější nežádoucí účinky ani při
vyšších plazmatických koncentracích, jako je tomu u AMG*

PRINCIPY LÉČBY AMINOGLYKOSIDY U NOVOROZENCŮ (1)

Aminoglykosidy jsou stále antibiotiky 1. volby u neonatálních infekcí, avšak pro vysokou toxicitu (ototoxicita, nefrotoxicita) je nutno přísně dodržovat zásady léčby – viz níže.

Aminoglykosidy používané u novorozeneckých infekcí:

amikacin, netilmycin - přednostně pro výrazně nižší ototoxicitu
gentamicin

AMG patří mezi léčiva, jejichž účinek je závislý na koncentraci.

- n** Pro účinnost AMG léčby je velmi důležitá **výše sérové hladiny**;
- n** Vhodným parametrem pro stanovení potřebné hladiny v krvi je poměr mezi nejvyšší sérovou hladinou C_{max} a minimální inhibiční koncentrací MIC (in vitro stanovený účinný poměr je 10 : 1)
- n** **Toxicita** je do značné míry závislá na výši hladiny před další dávkou; u dospělých nemá přesáhnout 2 mg/l, u novorozenců 1 – 0.5 mg/l.

PRINCIPY LÉČBY AMINOGLYKOSIDY U NOVOROZENCŮ (2)

Hlavní zásady:

- 1. Terapii zahájit co nejdříve** při podezření na bakteriální infekci – obv. do 24 hodin od prvních příznaků.
⇒ Pokud hemokultura zůstává negativní po 2-3 dny, léčba AMG se přeruší.
- 2. Již úvodní „startovací“ dávkou je nutno dosáhnout plně účinné terapeutické hladiny:**
n C_{max} má dosáhnout: 5-10 mg/L u genta-, netil- a tobramycinu
15-30 mg/l pro amikacinu
- 3. Monitorování hladin (TDM) je nezbytné již od 1. dávky**
n Údolní koncentrace: u genta-, netil- a tobramycinu: 0.5-1 mg/l, u amikacinu 1.5-3 mg/l
- 4. Dlouhé intervaly mezi dávkami - viz níže**

PRINCIPY LÉČBY AMINOGLYKOSIDY U NOVOROZENCŮ (3)

- n **Terapeutické monitorování hladin (TDM) je nezbytné i vzhledem k velké interindividuální variabilitě farmakokinetiky AMG u novorozenců v závislosti na postnatálním věku**

Jednoduchá metoda TDM u aminoglykosidů:

1. Odebrat 2 vzorky séra v intervalech 1 a 6 h po 1. dávce
2. Vypočítat $t_{1/2}$ a na jeho základě stanovit intervaly mezi dávkami tak, aby sérová hladina před další dávkou byla 0.5 mg/l.
3. Zkontrolovat po 3-4 dávkách – stanovit hladinu ve steady-state a případně upravit dávky

- n **Obecné pravidlo: Vyšší dávky, avšak delší intervaly mezi dávkami**

Doporučené úvodní dávky a intervaly mezi dávkami:

	Dávka	Intervaly mezi dávkami (h)		
		< 32. týden	32.-37. týden	>37. týdnů
Gentamicin, netilmycin,tobramycin	4 mg/kg	48	36	24
Amikacin	12 mg/kg	48	36	24

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ U NOVOROZENCŮ

NEVHODNÁ - KONTRAINDIKOVANÁ ANTIBIOTIKA A CHEMOTERAPEUTIKA (výběr)

- 1. chloramfenikol*
- 2. tetracykliny*
- 3. kotrimoxazol*
- 4. nitrofurantoin*
- 5. isoniazid*
- 6. AMG s vyšší toxicitou*

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ U DĚTÍ

Další údobí dětského věku:

- n opět vedou beta-laktamová AB
- n makrolidy (ERY skupina) jako rezervní AB
- n u stafylokokových infekcí i linkosamidy
- n u anaerobních infekcí klindamycin

Dávky je zásadně nutno počítat :

celková denní dávka dělená počtem jednotlivých dávek

- n do 3 let dopor. dávka /m₂ / den
- n od 3 let obvykle dávka /kg /den

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V TĚHOTENSTVÍ

n *Překvapivě vysoké % gravidních žen užívá nějaké léky*

n *Co je důležité znát : A) zda léčivo přestupuje přes placentu
B) zda narušuje zdravý vývoj plodu
C) pokud ano, jaký druh poškození lze očekávat*

Naštěstí

*mezi ATB nejsou **prokázané teratogeny** (mezi chemoterapeutiky ano!)*

n **BETA-LAKTAMOVÁ ATB** jsou nejvhodnější k iniciální léčbě:

n *obecně nízká orgánová toxicita*

n *poměrně nízká liposolubilita*

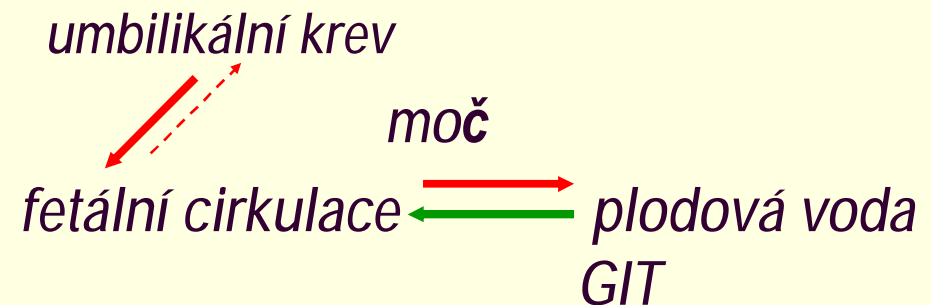
(soli kyselin 6-APA, 7-ACA)

n *absolutní kontraindikací pouze **alergie***

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V TĚHOTENSTVÍ

Fetální farmakokinetika beta-laktamových AB:

- n Koncentrace v plodu = asi 50 % sérové koncentrace matky
- n Koncentrace v plodu narůstá se stupněm gestace (!)
- n AB podléhá recirkulaci:



Různá vazba na plazmatické albuminy matky:

AMPICILIN - nízká \bar{P} vysoká koncentrace v plodu

OXACILIN - vysoká \bar{P} nízká koncentrace v plodu

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V TĚHOTENSTVÍ

BETA-LAKTAMOVÁ AB

- q **PNC** je možno podat prakticky bez omezení
- q **CEF** většinou ano, ale u některých je nutná opatrnost

Opatrně:

cefsulodin, cefuroxim, cefoperazon
monitorovat funkci jater a ledvin

kombinace s inhibitory beta-laktamáz
(potencované beta-laktamy)

karbapenemy (imipenem, meropenem)
(eosinofilie, - jaterní testy, - bilirubin)

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V TĚHOTENSTVÍ

MAKROLIDOVÁ AB

- q *V plodu asi 2 % sérové koncentrace matky*
- q *Většinou lze podat jako alternativa beta-laktamových AB u alergie apod., ale u některých je nutná opatrnost*

Nejbezpečnější: spiramycin

Opatrně: *erytromycin*

josamycin

azitromycin (SUMAMED)

klaritromycin (KLACID)

- monitorovat funkci jater

Kontraindikován: *roxitromycin (RULID)*

- vyšší riziko jaterních poruch

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V TĚHOTENSTVÍ

LINKOSAMIDY

- q *V plodu 20 - 60 % sérové koncentrace matky*
- q *Podat jen ve vitálních indikacích:*
 - *infekce kostí a měkkých tkání*
 - *intrauterinní anaerobní infekce*
- q ***NÚ, rizika: u klindamycinu vyšší než u linkomycinu***
 - q *hepatotoxicita u matky i plodu*
 - q *alergie, eosinofilie*
 - q *leukopenie, trombocytopenie*
 - q *pseudomembranózní kolitida*

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V TĚHOTENSTVÍ

AMINOGLYKOSIDY

- q *V plodu 20 - 30 % sérové koncentrace matky*
- q *nejsou teratogenní, ale přesto **kontraindikovány** v graviditě pro vysokou toxicitu*
- q *Podat jen ve vitálních indikacích v kombinaci s PNC, CEF*
- q *Relativně nejnižší toxicita (nefro-, neuro):*
 - netilmycin a tobramycin*
 - nepodávat amikacin, gentamicin !*

NÚ, rizika pro plod:

- q *otoxicita = hluchota a hluchoněmost*
- q *Nefrotoxicita = vrozená insuficience ledvin, cystická ledvina*

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V TĚHOTENSTVÍ

CHLORAMFENIKOL

- q *V plodu 50 - 150 % sérové koncentrace matky !*
- q **kontraindikován** zvl. v 1. trimestru gravidity:

Důvody: **Matka:** útlum krvetvorby

Plod: obecná toxicita - intrauterinní „Gray syndrom“
pro naprosto nedostatečnou jaterní detoxikaci

TETRACYKLINY

- q **kontraindikovány** po celou dobu gravidity
- q Důvody: **Matka:** tuková degenerace až nekróza jater
poruchy ledvin

Plod: narušení vývoje dentice a růstu dlouhých kostí
popsána i vrozená katarakta

DALŠÍ AB A CHT KONTRAINDIKOVANÁ V TĚHOTENSTVÍ

Pro vysokou toxicitu:

vankomycin
teikoplanin
amfotericin B
ketokonazol, flukonazol

Pro potenciální teratogenitu a cytotoxicitu:

chinolony I. i II. generace
nitrofurantoin
kotrimoxazol
metronidazol, ornidazol
griseofulvin
rifampicin - zvl. v 1. trimestru
ethionamid

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V LAKTACI

- n **KOJENÍ JE PRIORITA – přizpůsobit léčbu**
- n *Mléčná žláza je jedním z eliminačních orgánů*
 - n *pH mírně kyselé (kolem 6,6)*
 - n *některé látky se v mléce koncentrují*
- n **M / P index:** Př. makrolidy 2
aminoglykosidy 2,2
tetracykliny 5
chloramfenikol 7,4
metronidazol 36!
- n *Určující faktor i **VĚK DÍTĚTE** – do 6 měsíců vyšší riziko*
- n *Praktické rady:*
 - *kojit před dávkou AB*
 - *u krátkých léčebných kúr dop. před dávkou odstříkat, mléko uchovávat v ledničce pro pozdější podání*

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V LAKTACI

Co lze doporučit:

- n *Veškeré PNC bez omezení*
- n *CEF do půl roku dítěte opatrně, pak již bez omezení*
- n *Imipenem jako lék 3. volby*
- n *makrolidy raději od půl roku dítěte*

U těžších infekcí:

- n *aminoglykosidy – netilmycin, tobramycin, amikacin*
- n *linkomycin spíše než klindamycin*
- n *nitrofurantoin*
- n *rifampicin u TBC*

TERAPIE BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ V LAKTACI

Nepodávat pro potenciální toxicitu a vysoké M/P indexy:

1. *tetracykliny*
2. *chloramfenikol*
3. *ko-trimoxazol*
4. *metronidazol*
5. *streptomycin*
6. *isoniazid*
7. *kanamycin*
8. *polymyxin B, kolistin*
9. *chinolony*