

Antimikrobiální terapie 3

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 11.3.2009

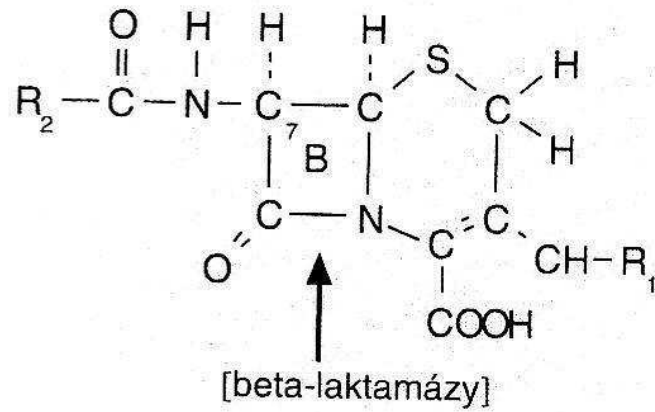


Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Cefalosporiny

- Betalaktamová ATB, původně produkty hub- Giuseppe Brotsu (Cephalosporium acremonium v odpadních vodách na Sardínii), další výzkum v Oxfordu, kde byl izolován 1. cefalosporin, dnešní cef. vyráběny semisynteticky
- Struktura cef. blízká struktuře penicilinů, (kyselina 7-aminocefalosporanová) vždy čtyřčlenný betalaktamový kruh

(u)



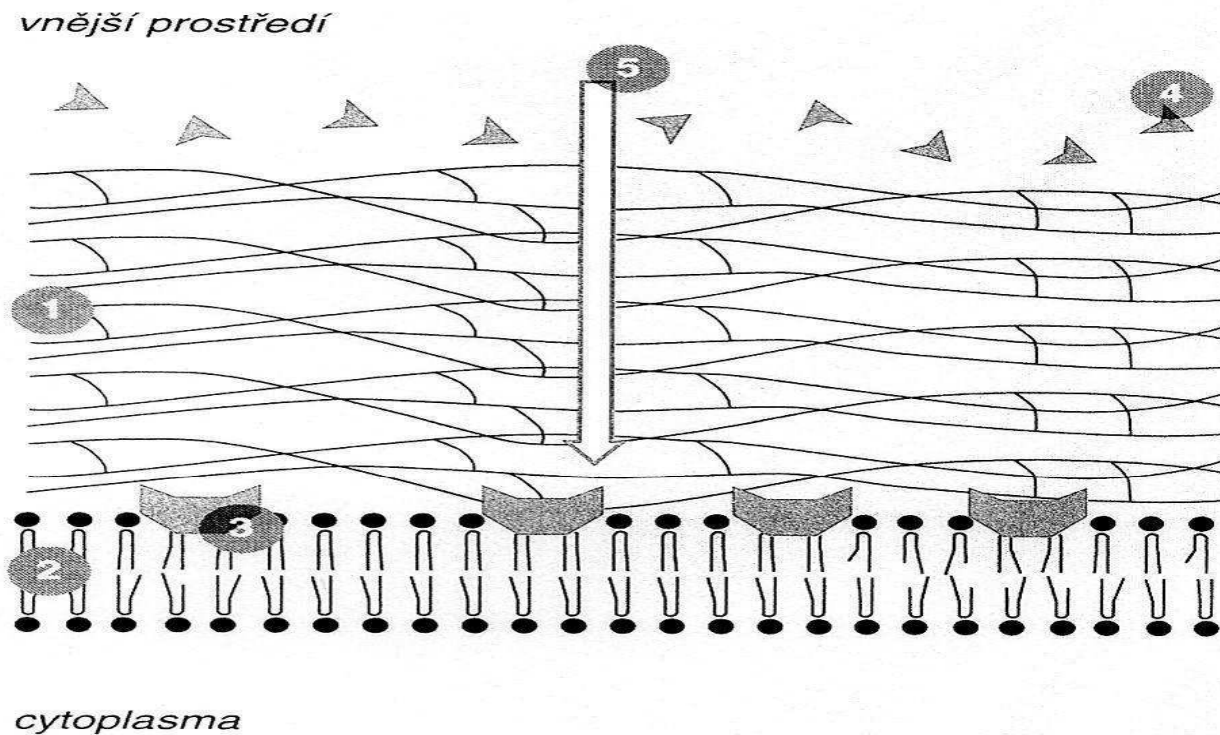
**Kyselina 7-amino-
cefalosporanová**

substitucí R1 a R2 vzniká
velká možnost přípravy
dalších cefalosporinů vyšších
generací
poloha 7 vyznačena
B – beta-laktamový kruh

Mechanismus účinku cefalosporinů

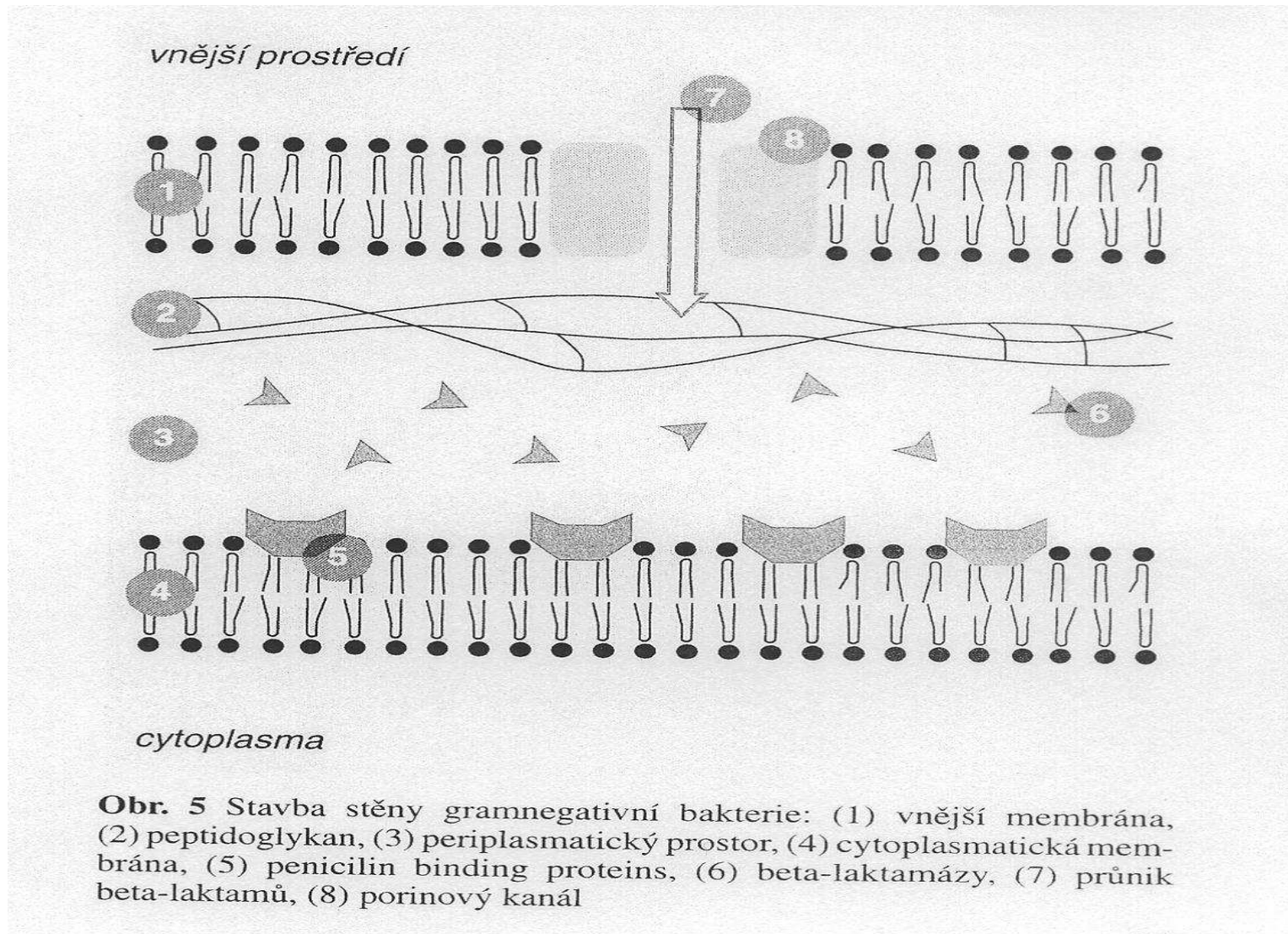
- Inhibice tvorby buněčné stěny tím, že brání vytvoření její trojrozměrné struktury. BS je tvořena peptidoglykanovými vlákny, která se spojují pomocí enzymů (transpeptidázy, transglykosidázy, karboxypeptidázy). Nosiči těchto enzymů jsou PBP. Cef. se naváží na PBP, vazba je irreverzibilní, účinek baktericidní

Stavba stěny G + bakterie



Obr. 4 Stavba stěny grampozitivní bakterie: (1) peptidoglykan, (2) cytoplasmatická membrána, (3) penicilin binding proteins, (4) beta-laktamázy, (5) průnik beta-laktamů

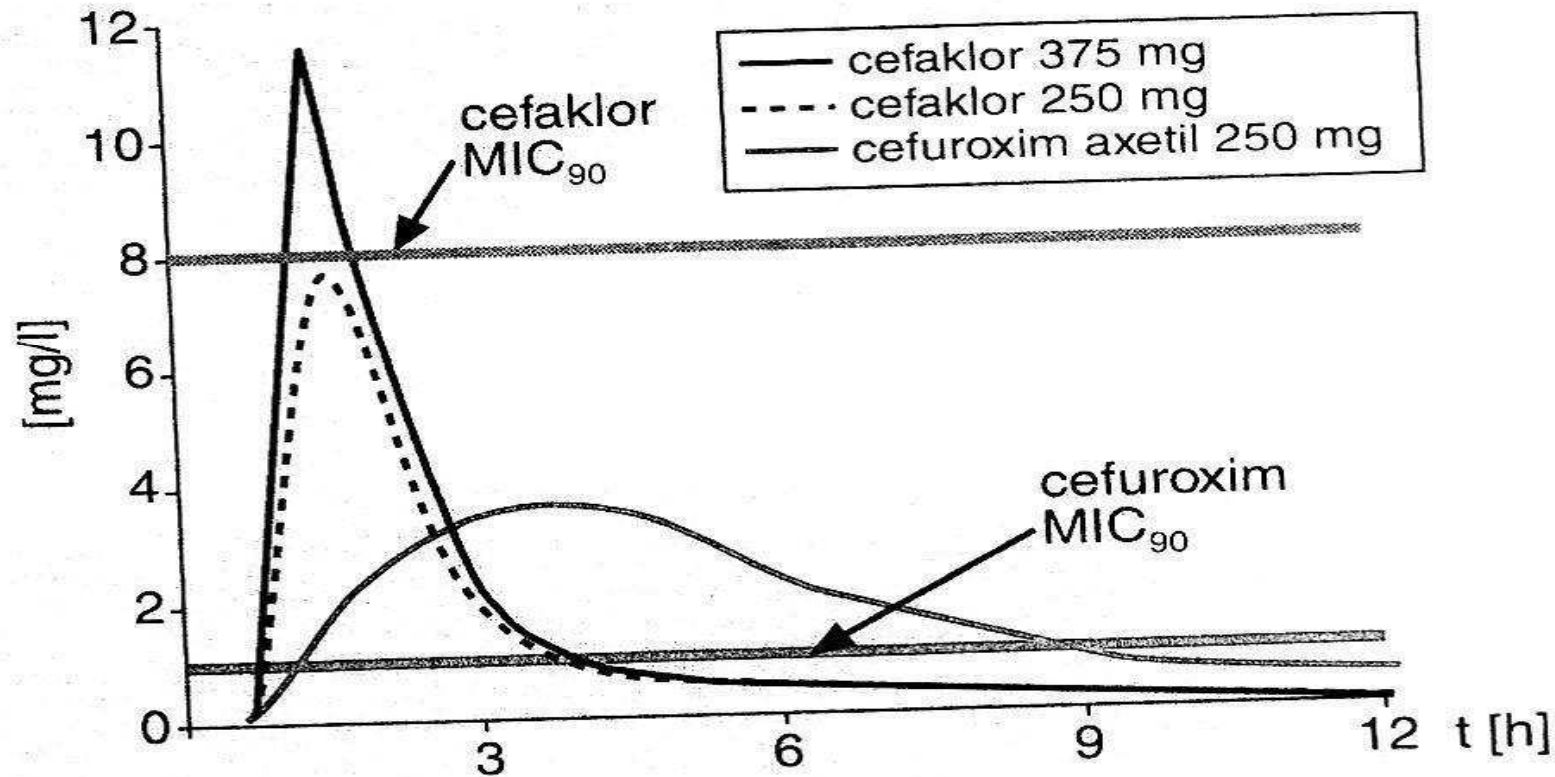
Stavba stěny G - bakterie



PK/PD parametry betalaktamů

- **Betalaktamy** vykazují **časově závislý účinek** usmrcování mikrobů, tj. účinnost je nezávislá na plasmatické koncentraci za předpokladu, že je dosaženo koncentrace nad hodnotou MIC daného mikroba.
- Neboli: velmi vysoké koncentrace mají stejný účinek jako ty těsně nad hodnotou MIC
- Neboli: pro maximální antimikrobní efekt musí být dávkovací režim takový, aby **sérové koncentrace převyšovaly hodnotu MIC co možná nejdelší dobu**- tato hodnota je měřena jako procento z dávkového intervalu a je vyjádřena jako **čas nad MIC**
- Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC pro daný patogen po asi 40% dávkového intervalu (čas nad MIC $\geq 40\%$ u penicilinů a $\geq 50\%$ u cefalosporinů)
- **Proto je možno zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu**

Cefalosporiny časově závislý účinek



Obr. 11 Vliv farmakokinetiky na účinnost cefalosporinových antibiotik in vivo. Jako příklad jsou zvoleny MIC_{90} pro *H. influenzae*

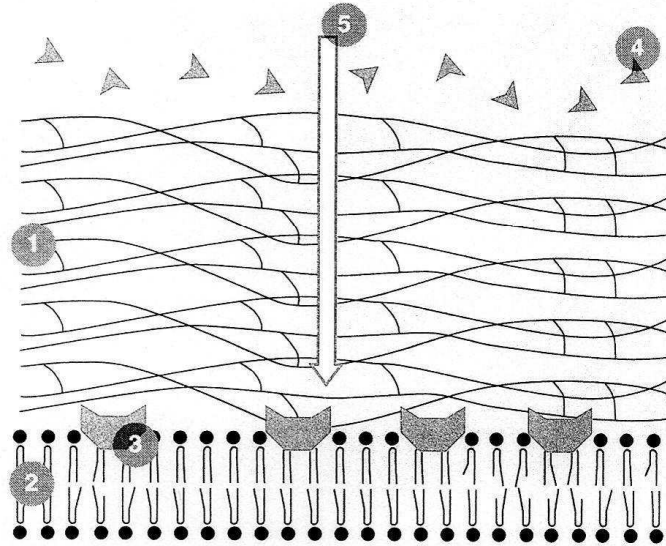
Vznik rezistence na betalaktamová antibiotika

- Hlavní cíl betalaktamových ATB jsou **PBP (proteiny vážící peniciliny)**.
- **Enzymatický typ** tj. produkci inaktivačních enzymů (**betalaktamáz**), které zničí veškerá betalaktamová ATB, nestabilní vůči betalaktamázám. Hlavní příčinou rezistence u G⁺ i G⁻
- **Neenzymatický typ** - modifikací struktury buněčných PBP (S. pneumoniae, H. influenzae)
- **Syntéza nových PBP**, které ATB nerozliší (MRSA)
- **Snížení počtu přenašečů (porinů)** u G⁻ bakterií (multirezistentní G⁻ NI kmeny)
- **Efluxní pumpy**
-

Beta-laktamázy

- Enzymy, které hydrolyzují betalaktamový kruh, plasmidového či chromozomálního původu
- U G+ jsou uvolňovány do extracel. prostoru a způsobují rozklad ATB v prostředí okolo bakterie
- U G- se nacházejí v periplasmatickém prostoru a chrání tak bakterie před dosažením koncentrace ATB, která je nutná k jejich zničení
- Penicilinázy (ničí cef. 1.gen)
- Cefalosporinázy (ničí cef. 1.a 2.gen)
- Beta-laktamázy širokého spektra (ničí cef. 3 a4. gen)
- Metallo-beta-laktamázy (všechny betalaktamy a karbapenemy)

vnější prostředí

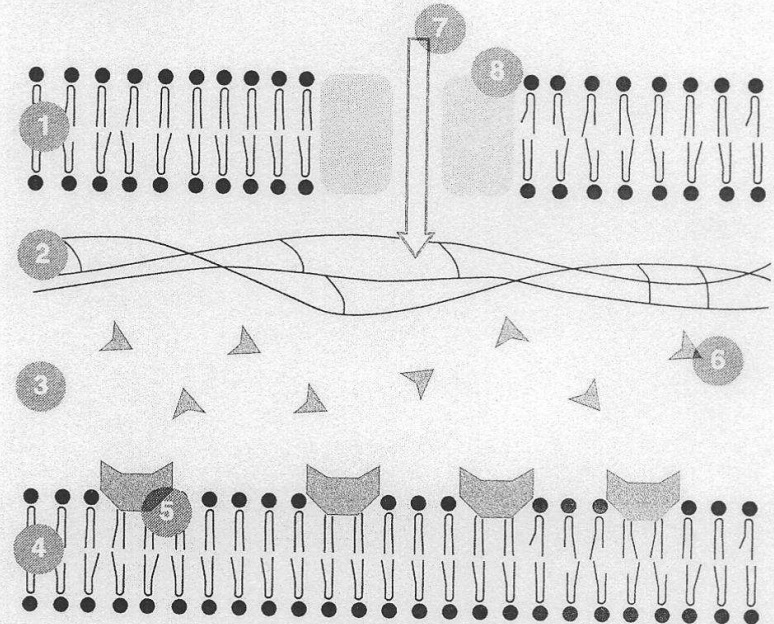


cytoplasma

Obr. 4 Stavba stěny grampozitivní bakterie: (1) peptidoglykan, (2) cytoplasmatická membrána, (3) penicilin binding proteins, (4) beta-laktamázy, (5) průnik beta-laktamů

20

vnější prostředí



cytoplasma

Obr. 5 Stavba stěny gramnegativní bakterie: (1) vnější membrána, (2) peptidoglykan, (3) periplasmatický prostor, (4) cytoplasmatická membrána, (5) penicilin binding proteins, (6) beta-laktamázy, (7) průnik beta-laktamů, (8) porinový kanál

Cefalosporiny obecně

- I. generace: účinné zejména na G+ bakterie,
- II. generace: vyrovnané spektrum, účinnost na G + a některé G- bakterie
- III. generace: účinnost především na G- (některé i PSAE)
- IV. generace: vyrovnané spektrum, účinnost na G+ i G- i PSAE a na některé producenty betalaktamáz (AMP C)

Cefalosporiny I. a II. Generace

Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči.

I. generace

- Injekční
 - Cefazolin (Kefzol)
- Perorální
 - Cefadroxil (Duracef)
 - Cefalexin (Cefaclen)

II. generace

- Injekční
 - Cefuroxim (Zinacef)
- Perorální
 - Cefuroxim axetil (Zinnat)-esterifikovaný ve formě proléčiva

I. - II. Generace (p.o.)

- Cefaclor (Ceclor)
- Cefprozil (Cefzil)

Cefalosporiny I. a II. generace

- **Cefazolin** (Vulmizolin, Kefzol) - úzké spektrum, především G+ zvláště stafylokoky, nízká účinnost na *Haemophilus influenzae*, citlivé některé kmeny *E. coli* a *K. pneumoniae*, $t_{1/2}$ 1,8, proto může být podáván méně často 3-4x denně. Především v chir. profylaxi!!!
- **Cefuroxim** (Zinacef) rezistentní vůči většině betalaktamáz, $t_{1/2}$ 1,5 (dávkování 3x denně), spektrum G+, *Haemophilus influenzae* (včetně kmenů produkujících betalaktamázu), uplatnění v chir. profylaxi, v terapii respiračních, močových infekcí, infekcí měkkých tkání...

Cefalosporiny III. a IV. generace

- **Cefotaxim** (Claforan, Sefotak) první z cef. 3. gen. spektrum především G- , dobrá účinnost i na G+ , užíván u G- a pneumokokových meningitid, $t_{1/2}$ 1 hod., Dávkování 1-2g 3-4x denně, max 12g/den
- **Ceftriaxon** (Rocephin, Lendacin, Samixon) podobný jako cefotaxim, ale $t_{1/2}$ (poločas eliminace) 8 hod, neboli dávkování 1-x denně 1-2g, u meningitid 2x denně 1-2g, vylučuje se z 50% žlučí a z 50% ledvinami
- **Ceftazidim** (Fortum) méně na G+ a více na G- i na PSAE, pro těžké NI , $t_{1/2}$ 2 hod., Dávkování 1-2g 3-4x denně, max 12g/den
- **Cefoperazon** (Cefobid), **cefoperazon/sulbaktam** (Sulperazon) spektrum G- i PSAE a částečně i G+, eliminován především játry, pouze 25% ledvinami! $t_{1/2}$ 2h, dávkování 1-2g 2x denně, max 8 g, působí i při úplné obstrukci žluč. cest
- **Cefepim** (Maxipim) účinnost na G+ i G- i PSAE, $t_{1/2}$ 2 hod., dávkování 1-2g 2x denně, max. 6 g, působí na některé betalaktamázy (AMP C)

Působení cefalosporinů

* Ne-protipseudomonádové

° Protipseudomonádové

	SRPY	STAU	ESCO	KLSP	ENSP	PSAE	ECFS
1-G	C	C	(C)	C(R)	R	R	R
2-G	C	C	C	C(R)	R	R	R
3-G*	Nevh .	Nevh .	C	C(R)	C	R	R
3-G °	Nevh .	Nevh .	C	C(R)	C	C	R
4-G	Nevh .	Nevh .	C	C(R)	C	různ ě	R

Farmakokinetika cefalosporinů

I

- Vylučování ledvinami
 - I. generace parenterální 60 – 70 %
 - I. generace perorální 90 % (ale cefaclor jen 50 %)
 - II. generace parenterální 80 – 90 %
 - Cefuroxim axetil 40 – 50 %
 - Cefotaxim, ceftriaxon 50 – 60 %
 - Ceftazidim 80 %

Farmakokinetika cefalosporinů

II

- Průnik **do žluče** (v % sérových koncentracích)
 - **cefoperazon, ceftriaxon** nad 100 %
 - cefalosporiny I. a IV. generace 50 – 100 %
 - Cefuroxim, cefotaxim pod 50 %
- Průnik do kostní tkáně
 - Cefalosporiny III. generace nad 30 %, ostatní méně
- Průnik do mozkomíšního moku
 - III. generace dobře proniká při poškozených plenách (zejména ceftriaxon používán u meningitid)
 - I., II. a IV. generace proniká špatně

Cefalosporiny - nežádoucí účinky

- Vzácné - cefalosporiny patří mezi všeobecně bezpečné látky
 - Alergické reakce různého rozsahu na kteroukoliv složku léčiva
 - Díky obdobné beta-laktamové struktuře může být zkřížená reakce s peniciliny. Imunologické studie udávají až 20 %, ale **klinické studie** říkají, že se nejedná o více než **1 % zkřížených alergií s peniciliny.**
 - (u pacientů s anamnézou přechodné vyrážky po PNC lze cef. podat, pozor u pacientů s anafylaktickým šokem, zde velká opatrnost)
 - Průjmy (širokospektrá antibiotika)
 - Pseudomembranózní kolitida vzácně
 - Potenciální nefrotoxické látky, pozor na kombinace s AG u lidí nad 60 let!

Jiná betalaktamová antibiotika- Karbapenemy

- Spojují v sobě účinek penicilinů s účinkem širokospektrých cefalosporinů, pokrývají téměř celé spektrum bakterií. Mají rovněž stejný mechanismus účinku jako peniciliny a cefalosporiny.

Imipenem/cilastatin (Tienam)

- první klinicky použitý karbapenem, využití imipenemu se ukázalo neúčinné, protože se v ledvinách odbourává enzymem dehydropeptidázou. Proto kombinace s cilastatinem (kompetitivní inhibitor dehydropeptidázy, neúčinný na bakterie). Poměr 1:1
- spektrum účinku: G+ i G- včetně kmenů ESBL a AMP C, i PSAE, anaeroby. Neúčinný na MRSA, VRE některé druhy pseudomonád, a Clostridium difficile, mykoplasmata, chlamydie, legionely, mykobakterie
- T_{1/2} 1 hod, dávkování 0,5-1g 3-4x denně, max. 4g/den.

Meropenem (Meronem)

- Stabilní vůči renální dehydropeptidáze, podobně široké spektrum jako Tienam, slabší účinek na G⁺, (stafylokoky a enterokoky), naopak na P_{SAE} silněji
- T_{1/2} 1 hod, dávkování 1-2g 3-4x denně, max. 6g/den v i.v.infuzi

Farmakokinetika karbapenemů

- Vylučování ledvinami: 70 – 80 %
- Průnik do žluče 50 – 100 % sérové koncentrace
- Průnik do kostní tkáně: 10 – 30 %
- Průnik do mozkomíšního moku: údaje se liší, Meronem více než Tienam

- Karbapenemy záložní ATB pro závažné a nemocniční infekce,
- ! velmi dobře pronikají buněčnou stěnou G- bakterií a působí na transpeptidázy, účastníci se tvorby buněčné stěny. Nedochází k filamentaci ale k přímé konverzi G- ve sféroplasty či buňky ovoidního tvaru, takže **indikují nižší hladinu endotoxinu uvolněného bakteriolýzou**

MENINGITIDY

Infekce CNS málo časté, ale závažné

- 1. meningitida**
- 2. encefalitida**
- 3. mozkový absces**

průnik infekčního agens do CNS:

1. z ložiska na periférii :

- hematogenně - meningokoky**
- per continuitatem - ze sousedních orgánů a tkání -
střední ucho, paranasální dutiny
- pneumokoky , hemofily**
- podél nervů - HSV, virus vztekliny**

2. přímo - po poranění - fraktura lebky

- stafylokoky, nokardie, mikromycety, aspergily**

MENINGITIDY- Etiologická agens:

1. viry - serózní, aseptická meningitida, meningoencefalitida
enteroviry, HSV, VZV, v. klíšťové encefalitidy
2. bakterie
 - purulentní meningitida – *N. meningitidis*, *S. agalactiae*
S. pneumoniae aj. streptokoky, enterokoky
H. influenzae, stafylokoky, enterobakterie
L. monocytogenes, *P. aeruginosa*
korynebakterie, anaeroby, *M. tuberculosis*
 - serózní meningitis – *Leptospira* sp., *Borrelia* sp.,
Mycoplasma sp., *Chlamydia* sp.,
Rickettsia sp.
3. mykotické a parazitární organismy :
Candida sp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp.
Toxoplasma gondii, *Naegleria fowleri*

Terapie bakteriálních meningitid

vždy komplexní

- **kauzální – ATB - zpočátku iniciální, později racionální**
- **intenzivní péče - UPV, eliminační metody, výživa**
- **protišoková**
- **protiedémová**
- **léčba DIC**
- **sanace primárního ložiska**
- **symptomatická**
- **rehabilitace**

Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina 0-1 měsíc:

etiologie: *S. agalactiae*, *E. coli* a jiné enterobakterie,
L.monocytogenes,

terapie: ampicilin (100mg/kg/d) + cefotaxim (100mg/kg/d)
ampicilin + gentamicin (6mg/kg/d)

nozokomiálně – *P. aeruginosa* aj. nefermentující tyčky:
ceftazidim (100mg/kg/d) +/- aminoglykosidy
Stafylococcus sp: oxacilin (100mg/kg/d)
vankomycin (60mg/kg/d) + rifampicin(10
mg/kg/d)

+ intrathekálně

Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina 1 měsíc – 6 let

**etiologie: *Haemophilus influenzae b*
Neisseria meningitidis
Streptococcus pneumoniae
Enterobacteriaceae - u kojenců do 6
měsíců**

**terapie: cefotaxim (200mg/kg/d) / ceftriaxon
(100mg/kg/d)
chloramfenikol (50-80mg/kg/d)**

Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina 6-65 let

**etiologie: *Neisseria meningitidis*
*Streptococcus pneumoniae***

**terapie: cefotaxim (200mg/kg/d, dospělí
maxim. 6x2g)**

**ceftriaxon (100mg/kg/d), dospělí
2x2g, pak 1x2g)**

**chloramfenikol (50-80mg/kg/d,
dospělí 4x1-1,5g)**

Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina nad 66 let

etiologie: *Streptococcus pneumoniae*
Neisseria meningitidis
Haemophilus sp.
Listeria monocytogenes
enterobakterie

terapie: ampicilin (6x2g) + cefotaxim (6x2g)
ampicilin + gentamicin(5mg/kg/d)
chloramfenikol (4x1-1,5g)

Meningokoková meningitida

- etiologie:** *N. meningitidis* sk. A, B, C a další
- cílená terapie:** PNC G ve vysokých dávkách
cefotaxim, ceftriaxon
(chloramfenikol)
- profylaxe
při kontaktu:** V- PNC
rifampicin
- imunizace:** meningokoková polysacharidová vakcína
A+C, nově konjugovaná monovakcína C
- aspleničtí pacienti
- rizikové skupiny

Pneumokoková meningitida

- etiologie:** *Streptococcus pneumoniae* – 90 sérotypů
- terapie:** při citlivosti na PNC - PNC G – 20mil j.
ceftriaxon, cefotaxim,
(chloramfenikol)
u rezistentních pneumokoků – vankomycin +
rifampicin
- profylaxe:** V-PNC
makrolidy
rifampicin
- imunizace:** polyvalentní polysacharidová vakcína
- imunokompromitovaní, aspleničtí
- u dětí až po 2. roce

Hemofilová meningitida

etiologie: *Haemophilus influenzae b*

terapie: ampicilin – kmeny neprodukující betalaktamázu
cefotaxim, ceftriaxon
(chloramfenikol)

profylaxe: amoxicilin, při produkci betalaktamáz :
cefalosporiny p.o. II.g
aminoPNC s inhibitory betalaktamáz
rifampicin

imunizace: konjugovaná polysacharidová vakcína
součást tetravakcíny

ostatní meningitidy

shuntová meningitida

etiologie: *Staphylococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*
terapie: vankomycin + rifampicin
+ intrathekálně

basilární meningitida

etiologie: *M. tuberculosis*
terapie: antituberkulotika

mykotická meningitida

etiologie: *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*
Aspergillus sp.
terapie: amfotericin / flukonazol