

Antimikrobiální terapie 7

MUDr. Renata Tejkalová

sulfonamidy, nitrofurantoin, IMC

Antibiotické středisko FNUSA 20. 4. 2010



**Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně**

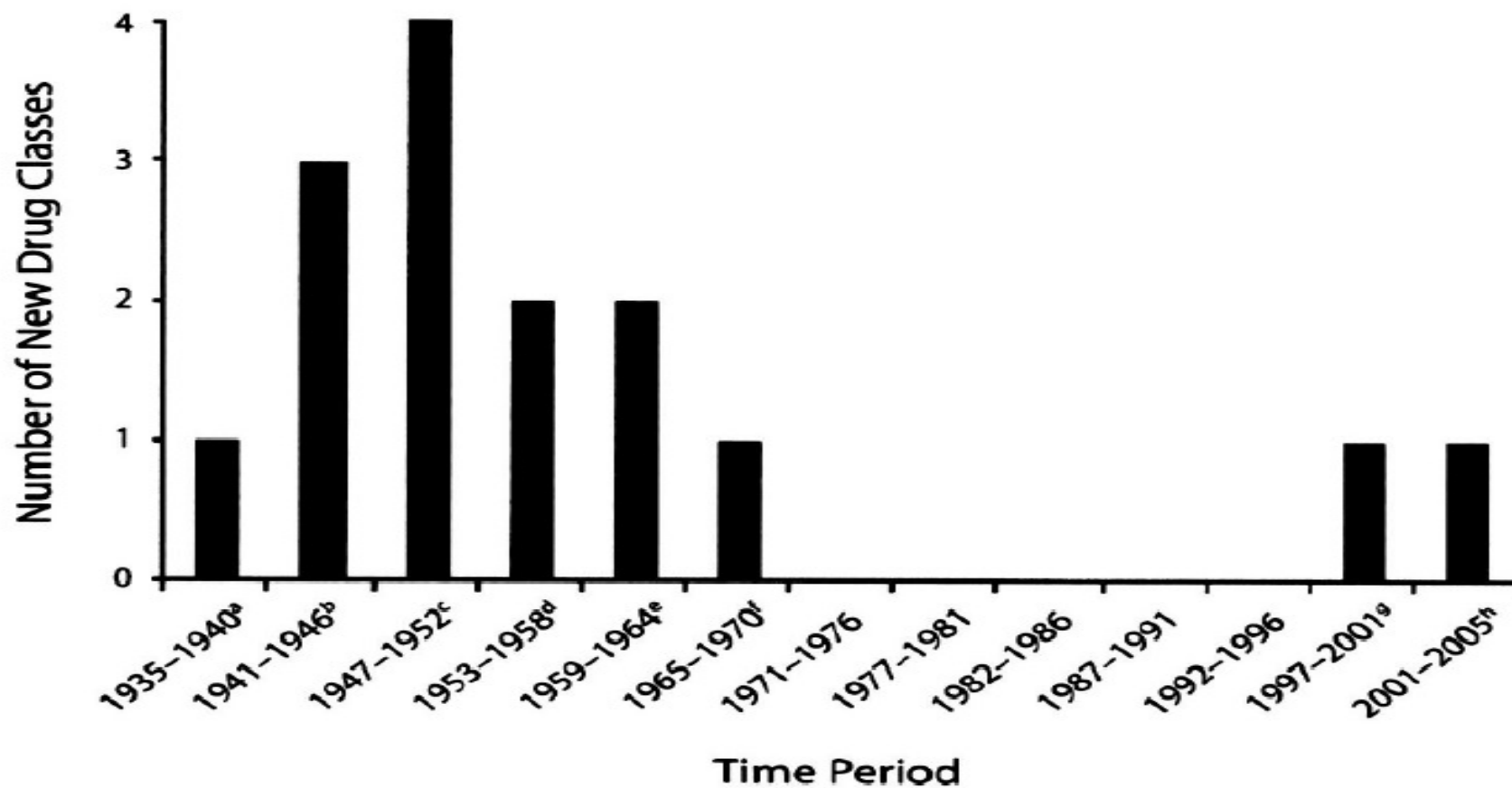
Sulfonamidy

Nejstarší antimikrobiální látky (**Domagk 1932**)

Při syntéze nových azobarviv připravil červené barvivo - sulfonamido- chrysoidin- **prontosil rubrum**.

Domagk zjistil při studiu antibakteriální účinnosti azobarviv in vivo, že tento přípravek uzdravil myši po podání letální dávky hemolytických streptokoků. Proto jej s úspěchem použil u lidí s erysipem a výsledky publikoval. Za svůj objev se stal **Domagk nositelem Nobelovy ceny v r. 1939**.

Prontosil rubrum je účinný pouze in vivo. Při zkoušce samotného chrysoidinu a sulfonamidu se zjistilo, že účinný i in vitro byl pouze samotný sulfonamid, **prontosil album**, nazvaný **Dipron**. Vyrobená řada derivátů, rychlý rozvoj zkřížené rezistence, proto **1957 kombinace s pyrimidiny (trimetoprim)**.



^a Sulfanomides.

^b Penicillins, aminoglycosides, cephalosporins.

^c Chloramphenicol, tetracyclines, macrolides, lincosamides, streptograms.

^d Glycopeptides, rifamycins.

^e Nitroimidazoles, quinolones.

^f Trimethoprim.

^g Oxazolidinones

^h Lipopeptides.

FIGURE 1—Number of new drug classes introduced between 1935 and 2005.

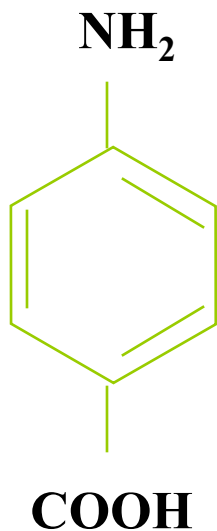
Mechanismus účinku sulfonamidů

Sulfonamidy vstupují do počátku syntézy kyseliny listové a tím v konečném dopadu **blokují syntézu nukleových kyselin – inhibice syntézy kys. listové**

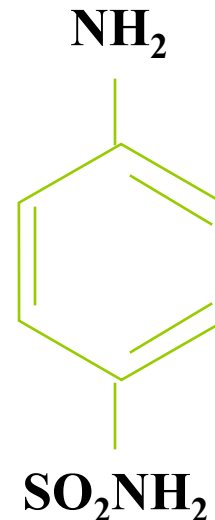
(Kyselina listová je koferment nezbytný pro syntézu purinů a pyrimidinů, základních kamenů pro stavbu bakteriálních nukleových kyselin.)

PRINCIP ÚČINKU SULFONAMIDŮ

Sulfonamidy při tvorbě dýchacího kofermentu - kyseliny listové - **nahrazují** jako nepravý substrát **kyselinu para-aminobenzoovou** a tím **zastavují růst** citlivých mikrobů. Bakterie vlastně včleňují sulfonamidy jako falešný kofaktor místo kys. p-aminobenzoové. Tím je znemožněna další syntéza, biologická reakce se zastaví a bakterie hyne.



kyselina
para-aminobenzoová



sulfonamid

TRÍDĚNÍ SULFONAMIDŮ

**Pro všeobecné
použití**

**Sulfathiazol
Sulfadiazin
Sulfasuccidin
Sulfadimidin**

**Vysoce rozpustné
(pro uroinfekce)**

Sulfafurazol

**Málo rozpustné
(při průjmech)**

Sulfaguanidin

Ftalylsulfathiazol

Dlouhodobě působící

**Sulfametoxazol
Sulfadimetoxin
Sulfametoxidiazin**

Pro speciální účely

**Marfanil (lokálně)
Sulfasalazin**

Praktické použití sulfonamidů

Původně citlivé byly streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomycey, nokardie . Středně citlivá řada gramnegativních bakterií i stafylokoky. Časté indikování vedlo k rychlému narůstání rezistence, nejprve gonokoků, později prakticky u všech dříve dobře citlivých druhů, takže se v současné době samotné sulfonamidy nepoužívají.

Sulfadiazin a sulfadoxin jsou v kombinaci s **Pyrimetaminem** stále používány při terapii **malárie, toxoplasmózy a nokardiózy**.

Dosud stále úspěšná je synergická kombinace

Sulfametoxazolu s trimetoprimem v poměru 5:1 – Co-trimoxazol.

TRIMETOPRIM - všeobecné údaje

Pyrimidinové chemoterapeutikum připravené v laboratořích firmy Wellcome (nyní GSK) v roce 1961. Špatně rozpustný, velmi hořký, rychle se vstřebává ze střeva, vazba na bílkoviny séra kolem 40%, vylučuje se močí v 90% volný, metabolizace v játrech kolem 10%. Tablety 100 a 200mg, injekční forma ve formě laktátu je u nás nedostupná. Blokuje tvorbu buněčné kys. listové inhibicí dihydrofosfátreduktázy, působení je **bakteriostatické.**

Působí na široké spektrum **gram+ i gram- mikrobů**, vedle toho i na rody ***Naegleria, Plasmodium, Toxoplasma, Pneumocystis carinii*** zvláště v kombinaci s některými sulfonamidy

Co-trimoxazol

Kombinace trimetoprimu se sulfametoxazolem v poměru 1 : 5 byla 1969 připravena v laboratořích Welcome (nyní GSK). Obě tyto látky inhibují dva následné kroky při bakteriální syntéze kys. listové.

Účinnost je synergická, působí až 10x účinněji než jednotlivé komponenty, účinek každé z nich je bakteriostatický, ale **výsledek je baktericidní.**

Co-trimoxazol

Kombinované chemoterapeutikum se širokým spektrem

Citlivé : Streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomycety, nokardie, Toxoplasma gondii, Pneumocystis jiroveci, Plasmodium spp., některé g- bakterie (E. coli, proteus, klebsiela, hemofilus)

Rezistentní : enterokoky, pseudomonády, anaeroby, chlamydie, mykoplasmata, Mycobacterium tuberculosis

Per os- téměř úplná absorpce

T_{1/2} 12 hod

Výborná distribuce do tkání, vysoké koncentrace v plicích, ledvinách, proniká do nitrooční tekutiny, žluči, prostatického sekretu, bronchiálního sekretu, do likvoru

Vazba na bílkoviny 45%

Indikace: lék volby u **IMC, prostatitidy, pneumocystové pneumonie**, alternativa u bronchitidy, sinusitidy, enteritidy,

Co-trimoxazol

Různé firemní názvy:

**Biseptol, Bismoral, Cotrimoxazol, Primotren,
Sumetrolim**

Dávkování:

480mg tbl i inj.

Obvykle 960 2x denně

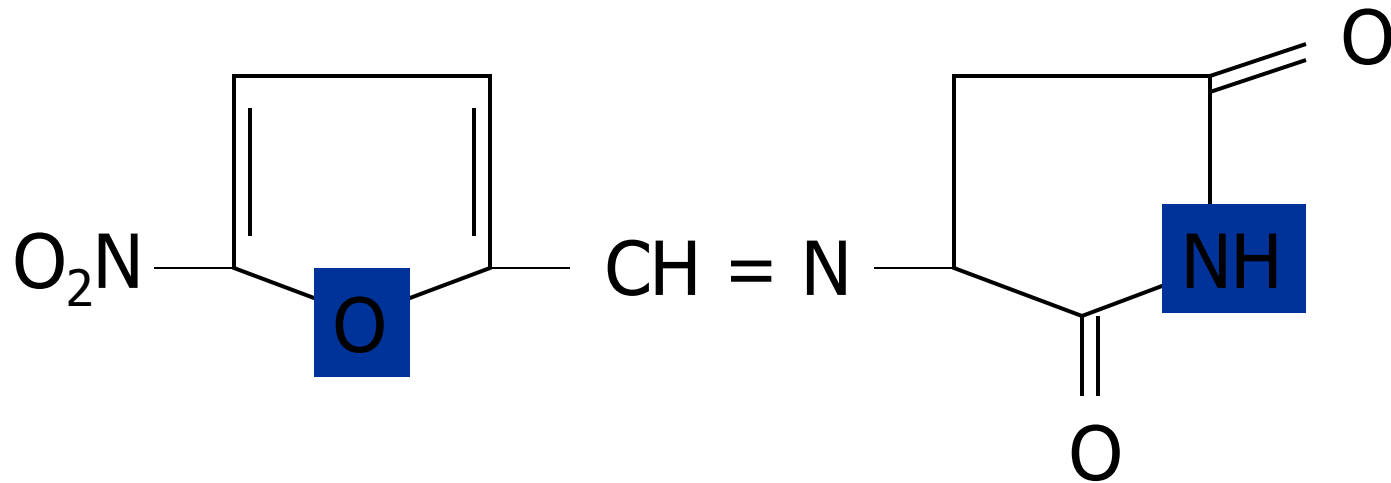
TOXICITA SULFONAMIDŮ

- **alergie** 1-3% (horečka, exantém, konjunktivitida, fotosenzibilizace kůže...)
 - **závažné stavy**- vyrážky s horečkou, až sy.Stevens-Johnsonův, nebo epidermolysis toxica (Lyellův sy) který v 25% končí letálně. Častěji k předávkování dochází po dlouhodobě působících sulfonamidech (nemocní AIDS).
 - **poškození ledvin** – usazování krystalků sulf.v ledvinách
 - **GIT obtíže, nevolnost, zvracení**
 - **poruchy krvetvorby** – agranulocytóza, aplastická anemie
- Pozor na kombinace s jinými léky!**

Nitrofurany

- Baktericidní, především v profylaxi a léčbě močových a gynekologických infekcí
- Mechanismus účinku: **nespecifická inhibice bakteriálních enzymů**
- Vznik rezistence vzácný

Nitrofurantoin



Nitrofurantoin

farmakokinetika:

absorbce v tenkém střevu cca 40-50%

- vyšší při podání s jídlem

- rychlá metabolizace ve tkáních,

- rychlé vylučování

- $t_{1/2} = 30$ min

- vyšší hladiny ve žluči a v mléce

vylučování ledvinami

cca 40% v nezměněné formě

Vzhledem k rychlé eliminaci ledvinami je dosahováno terapeutických koncentrací jen v moči, nikoli v ostatních tkáních

Nitrofurantoin

mechanismus účinku:

inhibice bakteriálních enzymů zajišťujících metabolismus cukrů.

Baktericidní účinek, rezistence vzácná,

spektrum účinku:

citlivé: E.coli, Citrobater/Salmonella, E.faecalis, stafylokoky, streptokoky, Bacteroides, Neisseria gonorrhoeae

intermed: Enterobacter/Klebsiella, E. faecium

rezist.: Proteus/Providencia/Morganella, Pseudomonas, Acinetobacter

Nitrofurantoin- nežádoucí účinky

- GIT obtíže
- kožní alerg. projevy: cca 1 %
- postižení plic (akutní- plicní edém, dušnost, kašel-
- nitrofurantoinová pneumonie, chronická- intersticiální pneumonie a fibróza)
- poruchy jaterní funkce
- periferní polyneuropatie
- hemolytické krize, agranulocytóza, megaloblastická anemie
- autoimunitní reakce
- kancerogenní potenciál, teratogenita nezjištěna

Nitrofurantoin

použití:

Infekce dolních cest močových

Profylaxe IMC (dlouhodobě, při katétrizaci, postkoitálně)

- E. coli, enterokoky, S. saprophyticus
- nižší dávkování ⇒ málo NÚ
- vzácně vývoj rezistence
- obtížně nahraditelný !!

Lokálně: vagin. tbl, pasta a zásyp

Dávkování: 100 mg tbl. 3-4x denně, profylaxe 1 tbl večer na noc.

Nifuratel (Macmiror)

- Podobné, ale širší spektrum (včetně kandidy a triochoomonády)
- Užití: per os i vaginálně

Infekce močových cest (IMC)

- v komunitě po respiračních infekcích jsou druhé nejčastější
- v nemocnicích jsou nejčastější nosokomiální infekce vyskytující se především v souvislosti s katetrizací močových cest

Rezultují se z přítomnosti infekčních agens v moči, z jejich pomnožování v jednom či více orgánech močového traktu s rizikem možného pronikání do tkání, jejich okolí a do krve

Močové cesty: Fyziologická situace

U **mladších lidí** v močových cestách nejsou **žádné mikroby**. Jen při zevním ústí močové trubice se mohou nacházet mikroby z vulvy či předkožkového vaku

U **starších lidí** se po zánětech často vytvoří rovnováha v podobě **asymptomatické bakteriurie (ABU)** – kolonizace močových cest, většinou mikroby ze střeva. Tyto mikroby se chovají jako běžná flóra.

Vznik močových infekcí

Většina močových infekcí vzniká **postupem mikroba proti proudu moče**, často v důsledku oslabení tohoto proudu (oslabené pánevní dno u žen, hyperplazie prostaty u mužů). Infekce může proti proudu moče pokračovat → pyelonefritida

U těchto infekcí jsou typičtí původci pocházející ze střeva, případně z vaginy či z kůže

Některé infekce ledvin vznikají **hematogenní cestou** (napadená ledvinná tkáň), resp. jsou ledviny součástí celkové infekce, postihující celý organismus

Komunitní a nosokomiální infekce jsou většinou bakteriálního původu, prakticky vždy z endogenní flóry jedince.

V případě nosokomiálních močových infekcí se vedle endogenní flóry uplatňuje exogenní flóra prostředí, přenášená rukama personálu, popřípadě vzácně z kontaminovaných roztoků nebo pomůcek.

Laboratorní diagnostika IMC

základní vyšetření

- vyšetření moči biochemické a mikroskopické (pyurie, hematurie, močový sediment, nitrity)
- biochemické a hematologické vyšetření krve (KO - krevní obraz, FW - sedimentace erytrocytů, CRP - C_{reaktivní} protein, S_{CT} - kreatinin v séru, aj.)
- mikrobiologické vyšetření moči

hemokultivace

odběr hemokultur u infekcí s celkovou alterací - akutní pyelonefritidy, chronické pyelonefritidy s akutní exacerbací, renální absces

Mikrobiologická diagnostika IMC

Bakteriologická diagnostika

základní kultivační vyšetření moči se stanovením kvantitativní bakteriurie

indikace infekce horních a dolních močových cest

cíle vyšetření

- průkaz kultivovatelných původců IMC u osob se symptomy nebo u osob asymptomatických, se stanovením kvantitativní koncentrace bakterií v moči
- vyloučení kontaminující mikroflóry
- stanovení testu citlivosti k antimikrobním preparátům
- kontrola úspěšnosti léčby.

principem je základní kultivační vyšetření na pevných půdách bez pomnožení v tekutých

Zásady odběru, skladování a transportu vzorků.

Odběr vzorku **před** zahájením léčby antimikrobními preparáty, nejlépe ráno (k vyloučení či potvrzení asymptomatické bakteriurie musí být vzorek vyšetřen nejméně dvakrát po 24 hodinách).

Vzorky dle způsobu odběru

- ze **středního proudu moči** spontánně vymočené (opláchnutí uretrálního ústí fyziologickým roztokem nebo peroxidem vodíku 2%)
- získané **katetrizací** močového měchýře jednorázově tzv. in and out katetrizace
- získané z uzavřeného systému **permanentního katetru**
- získané sběrem do **adhezivních sáčků** u dětí
- získané **suprapubickou aspirací** moči z močového měchýře přes břišní stěnu
- získané v souvislosti s **chirurgickými výkony** na močových cestách

Uchovávání a transport vzorku do laboratoře

- zpracování **nejpozději do dvou hodin po odběru**
- transport v uzavřené **sterilní** nádobce
- jsou-li transport a laboratorní zpracování opožděny, musí být vzorek **skladován a transportován ve 4° C**, maximálně však 24 hod.
- nedodržení podmínek skladování a transportu výrazně snižuje výtěžnost vyšetření

Časové parametry a dostupnost vyšetření.

Základní kultivační vyšetření probíhá 24 hod.,
hodnocení kultivace je možné za 18 - 24 hod.

Vyšetření citlivosti k antimikrobním preparátům,
popř. biochemická identifikace bakteriálního
kmene vyžaduje dalších 18 - 24 hod.

Bakterie na půdě urichrom



Dokumentace

Průvodní list k materiálu:

- identifikace pacienta (jméno, pohlaví, rodné číslo)
- diagnosa, důvodná pro identifikaci požadovaného vyšetření
- popř. jiné klinicky závažné údaje vztahující se k vyšetření
- terapie antibiotiky
- způsob odběru vzorku, datum a čas odběru
- identifikace lékaře a pracoviště

Interpretace kvantity ve vzorku moči **spontánně vymočené**

(kriteria dle Edwarda H. Kasse, 1956)

- **patogen 10^5 a více v 1 ml moči** (100.000 bakterií a více) je **signifikantní bakteriurie**
- **patogen 10^4 v 1 ml moči** je ještě fyziologické množství u žen, suspektní u mužů, malých dětí, v graviditě, při riziku pyelonefritidy a abscesu ledviny
- **četná bakteriální flóra**, tj. výskyt více než dvou druhů bakteriálních agens v kvantitě 10^5 a více v 1 ml moči (není validním výsledkem)
ve vzorku moči získané **jednorázovou katetrizací**
- **patogen méně než 10^3 v 1 ml moči** není signifikantní bakteriurie

Etiologie IMC

bakterie běžné

Escherichia coli

v 90 % vyvolavatel akutních nekomplikovaných, méně často vyvolavatel komplikovaných a nosokomiálních IMC (40%)

Proteus sp.

Klebsiella sp.

Enterobacter sp.

Serratia sp.

Pseudomonas sp.

Enterococcus sp.

v 5 % vyvolavatelé převážně rekurentních komplikovaných komunitních i nosokomiálních IMC včetně urosepsí, často spojených s celou řadou strukturálních a funkčních abnormalit močových cest, popř. s instrumentálními a katetrizačními výkony v močových cestách

bakterie méně obvyklé až vzácné

- **Staphylococcus saprophyticus** vyvolavatel akutních cystitid u mladých žen, sex. aktivních
významný patogen
- **ostatní koaguláza negativní stafylokoky** častá kontaminanta z perineální flóry. Vzácně původce při strukturálních a funkčních abnormalitách, často v moči u dlouhodobě katetrizovaných.
- **Str. agalactiae** převážně se jedná o kontaminaci moči z poševní mikroflóry
- **Corynebacterium urealyticum** vyvolavatel nosokomiálních infekcí akutních i chronických

- **Staphylococcus aureus** převážně hematogenně (renální absces), ascendentně v souvislosti s instrumentálními výkony
- **Salmonella sp.** hematogenně v průběhu onemocnění septického charakteru
- **anaerobní bakterie** vzácně s patologickými procesy v orgánech močového traktu (tumory), popř. v jejich okolí.
- **Mycobacterium tuberculosis** nejčastější extrapulmonální forma TBC z hematogenní disseminace.

Zásady léčby IMC

Doporučené postupy

(vypracované SKAP se spoluúčástí PSMR)

<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

dříve: ATB 10-14 dní

nyní: **krátkodobá, racionální, účinná ,vyššími dávkami**

U nekomplikovaných IMC dolních cest u mladších žen možné **jednorázové podání (kotrimoxazol, amoxicilin)**. Selhání této terapie může být způsobeno skrytým postižením ledvin.

Jednorázová léčba není vhodná při:

obstrukci močových cest

po nedávné urologické operaci

při známkách pyelonefritidy

V minulosti doporučovaná 10-14 denní léčba chronické pyelonefritidy a IMC u mužů je nedostatečně dlouhá. Léčba by měla trvat 1-2 měsíce.

Akutní IMC

Většinou empirická léčba - anamnéza, (rezistentní kmeny zcela vyjímečně. Lék volby **kotrimoxazol, aminopeniciliny, furantoin**. Po výsledcích bakteriologie lze upravit terapii. Vždy nutná kontrola po 48 hod., 5 dnech, 10 dnech.

Pyelonefritida

- **Akutní** často mechanické příčiny (odstranit). Mírný průběh lze léčit stejně jako akutní IMC, (**kotrimoxazol, amoxicilin, potencované aminopeniciliny, cef. 2 gen., fluorchinolony**). Komplikovaná onemocnění a pyelonefritida po urologické operaci léčba **cefalosporiny 3. gen.** nebo **protipseudomonádové peniciliny** či **karbapenemy**, někdy v kombinaci s **AG**

- **Chronická - recidivující pyelonefritida**, chronické IMC z obstrukce a sekundárně infikovaná intersticiální nefritida z jiné příčiny. Při terapii vždy nutno vycházet z výsledků mikrobiologického vyšetření. Na místě je dlouhodobá terapie. U chroniků se doporučuje dlouhodobé podávání malých dávek ATB (**kotrimoxazol, furantoin, cefalexin**).

Uretritida

původci: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vag.* aj. Léčba dlouhodobější, adekvátním ATB.

Prostatitida

Často spojena s cystitidou, uretritidou. Cílená léčba není možná, původce se obtížně prokazuje (prostatický sekret po masáži). Lék volby je **kotrimoxazol**, (proniká do prostaty), dále **fluorochinolony**, **ceftriaxon**, **doxycyklin**.

Epididymitida

u mladých často inf. přenášené pohlavní cestou (kapavka, chlamydie, mykoplazmata), u starších ve spojitosti s prostatitidou. Léčba jako u prostatitidy (**doxycyklin**, **fluorochinolony**, **kotrimoxazol**, **ceftriaxon**).

Kritéria úspěšné léčby

- **sterilní moč** do 24-48 hod. po zahájení ATB terapie
vymizení leukocytů, pokles horečky, ústup dysurických obtíží
- **normalizace počtu leukocytů**, návrat hodnot FW a močoviny v krvi
- přetrvávající bakteriurie v moči získané punkcí nebo katetrizací je známkou selhání terapie.
- akutní pyelonefritidu je možno považovat za vyléčenou při dosažení trvalých negativních kultivačních nálezů po dobu 2 týdnů od skončení léčby.

Příčiny selhání ATB léčby

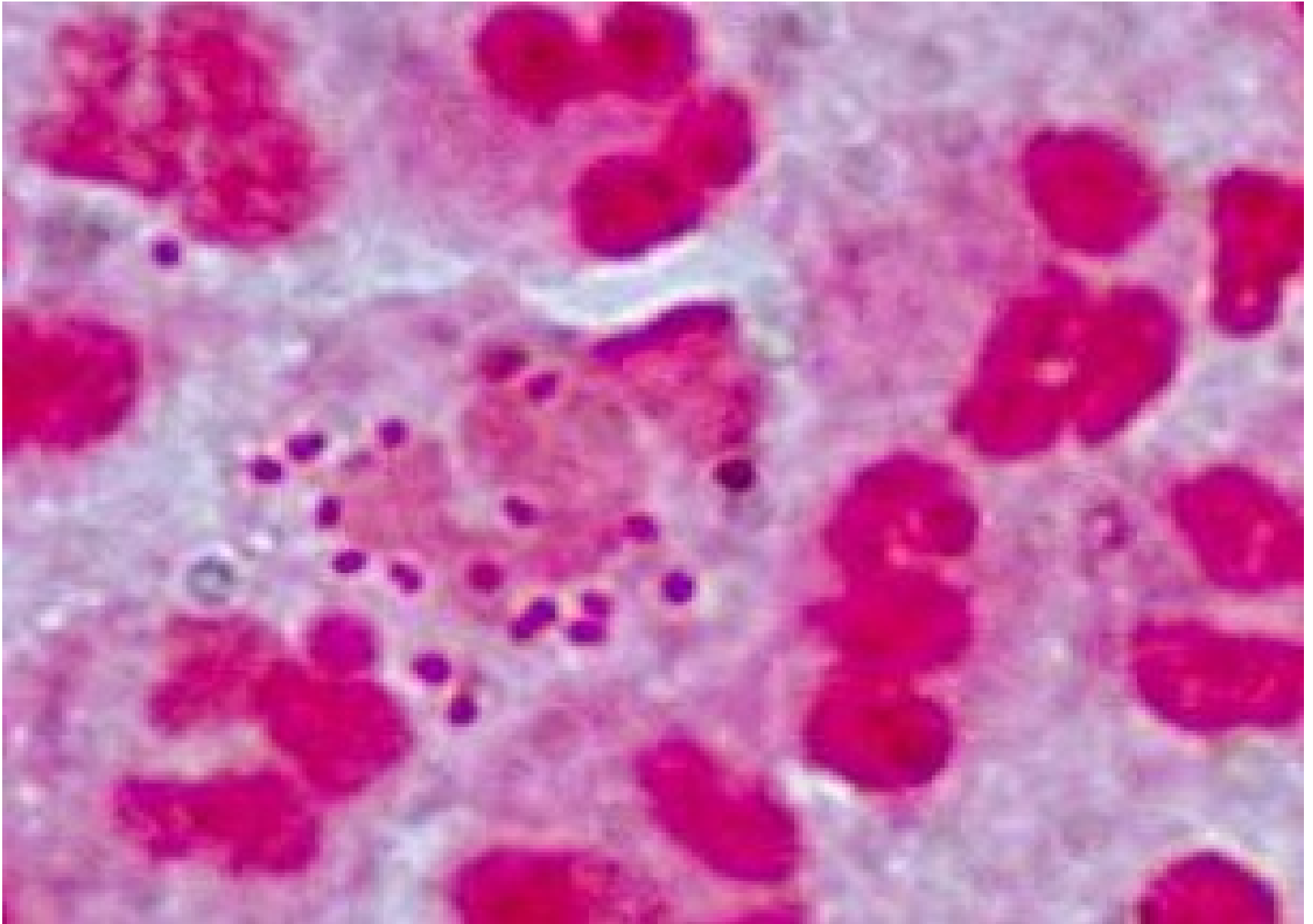
- smíšené infekce
- změna původce
- vznik sekundární rezistence
- mechanické příčiny (obstrukce, anatomické abnormality)
- prostatitida
- chybná diagnóza
- nedostatečná léčba

Pohlavně přenosné infekce

Klasické pohlavní nemoci

Kapavka	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> („gonokok“)
Syfilis (příjice, lues)	<i>Treponema pallidum</i>
Měkký vřed (ulcus molle)	<i>Haemophilus ducreyi</i>
Granuloma inguinale	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
Lymfogranuloma venereum	<i>Chlamydia trachomatis</i> sérotypy L ₁ , L ₂ , L ₃

Kapavka – mikroskopie



Diagnostika kapavky

- je to především **urethritida a cervicitida**, nikoli kolpitida – tomu musí odpovídat místo odběru.
- **rektální výtěr** (u žen se tam může dostat cervikální sekret, u muže spíše jde o anální kontakt)
- **kapavčitá faryngitida**, většinou je ale přítomnost gonokoků klinicky nemá

Kapavka

Mikrob je velmi choulostivý!

Kultivačně – výtěr na tampon s Amiesovou či jinou transportní pūdou.

U výtěrů z urethry a cervixu **nátěr na sklíčko**

Léčba kapavky

- nekomplikovaná kapavka:

penicilin, ampicilin, doxycyklin, vyjímečně chinolony

- komplikovaná nebo nespolehlivý pacient za hospitalizace:

jednorázová léčba

ceftriaxon, azithromycin,

Syfilis- příjice

Diagnostika:

Přímý průkaz (přímá imunofluorescence, PCR) se zdaří málokdy

Nepřímý průkaz se zahajuje screeningovými reakcemi (zejména u screeningu např. těhotných):

RRR či RPR jako netreponemová

TPHA či TPPA jako treponomová

Konfirmace: ELISA, IMF, WB

Terapie:

Penicilin G v megadávkách

Alternativou jsou makrolidy a tetracykliny



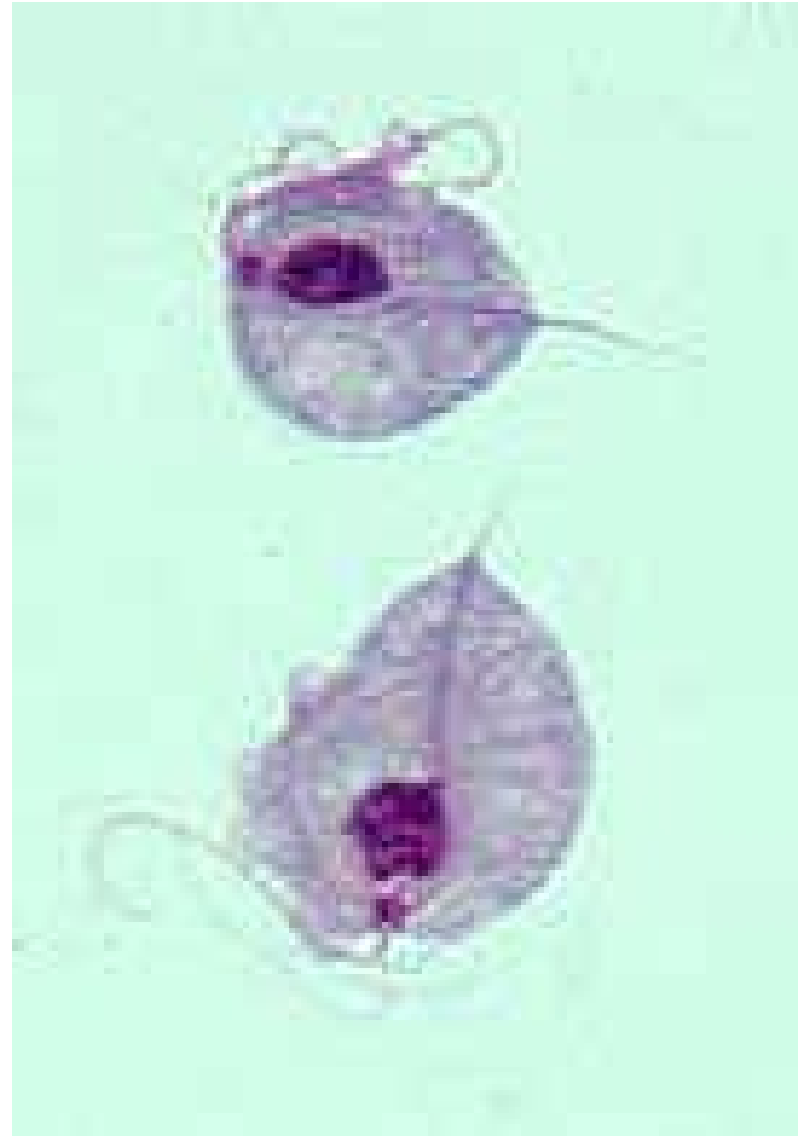
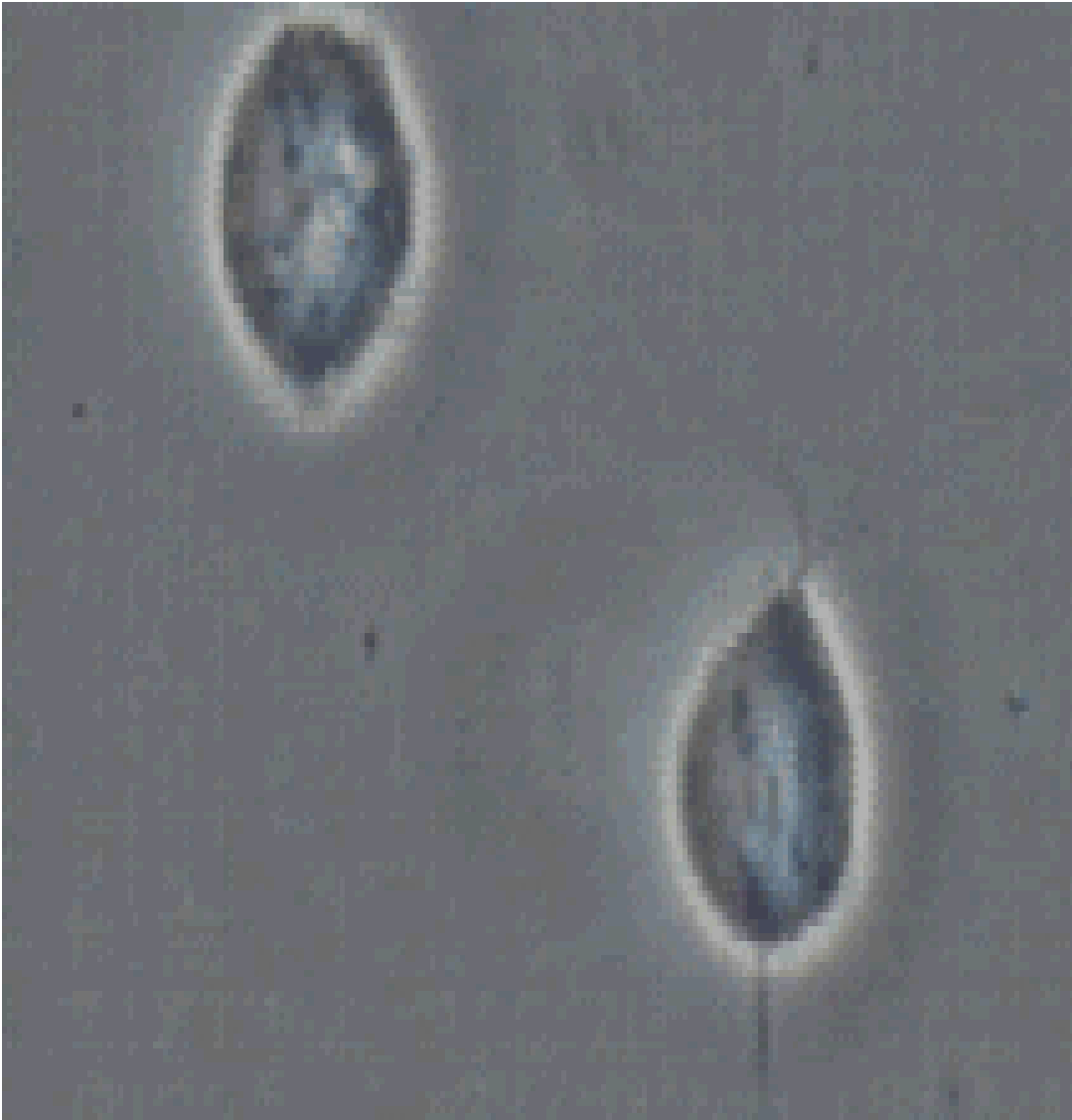
„Malé pohlavní nemoci“ a nemoci pouze podmíněně pohlavně přenosné

Kromě klasických pohlavních nákaz je také řada dalších onemocnění, které se více či méně přenášejí pohlavně.

v případě infekce je nutno léčit oba sexuální partnery

- Papilomaviry (human papillomavirus – HPV)-
kondylomata acuminata
- Chlamydie a mykoplasmata
- *Trichomonas vaginalis* – bičenka poševní
- scabies, pediculosis pubis
- kvasinkové infekce
- Gardnerella vaginalis
- virová onemocnění (cytomegalovirus, herpes virus, viry žloutenky B a C)
- AIDS

Trichomonas vaginalis



A microscopic image of Candida yeast cells. The image shows numerous small, oval-shaped cells, some of which are budding. The cells are arranged in chains and clusters. The background is a light, pinkish-purple color, and the cells themselves are a darker, more vibrant purple. The overall appearance is that of a dense population of yeast cells.

Candida