

Antimikrobiální terapie 8

MUDr. Renata Tejkalová

Nitroimidazoly, anaerobní infekce
Antibiotické středisko FNUSA 4. 5. 2010



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Nitroimidazoly

Historie :

1955 izolace azomycinu (2-nitroimidazol) ze *Streptomycét*, laboratoře Rhone-Poulenc Co ve Francii

Účinek ověřen na původci protozoární kolpitidy *Trichomonas vaginalis*, později zjištěn účinek na améby, lamblie a anaerobní infekce

Tvoří skupinu heterocyklických látek s pětičlenným kruhem, podobnou nitrofuranům.

Působí na **anaerobní látkovou výměnu**, což vysvětluje jejich aktivitu na protozoa a anaerobní bakterie.

Mechanismus účinku: **Inhibice syntézy nukleových kyselin**

Účinek: **baktericidní**

Vyučování močí 60-80%

Vylučování stolicí 6-15%

Metabolizovány v játrech, konjugace na antibakteriálně méně účinné metabolity

Rezistence: Vzácně u anaerobů, je možná u trichomonád a améb

Farmakokinetika

- po **per os** podání dochází ke **komplexní absorpci**
- C_{max} 500mg - 3hod.
- biologický poločas- 6-11h.
- **dobrá absorpce ze střeva** -(>90)
- nízká vazba na bílkoviny séra -(<20%)
- **dobrá distribuce do tkání** (distribuční objem 0,6-1,1 l/kg),
- intenzivně se **metabolizuje v játrech, vylučuje se ledvinami**

Nitroimidazoly

- **Humánní medicína**
 - **Metronidazol (Efloran, Entizol, Klion...)**
 - **Ornidazol (Avrazor)**
 - tinidazol
 - secnidazol
 - nimorazol
- **Veterinární medicína**
 - carnidazol
 - dimetridazol
 - ipronidazol
 - ronidazol

Účinnost

Antiparazitární

protozoa - *G. lamblia*, *T. vaginalis*,
E. histolytica, *Balantidium coli*, *Blastocystis
hominis*)

Antibakteriální

anaeroby

Antibakteriální účinek

- **Dobrá účinnost**
 - *Bacteroides spp.*
 - *Fusobacterium spp.*
 - *C.perfringens*
 - *Peptococcus spp.*
 - *Peptostreptococcus spp.*
 - *Veillonella spp.*
 - *Eubacterium spp.*
 - *Campylobacter spp.*,
H.pylori (??)
 - *M.tuberculosis*
- **Rezistence:**
 - *Propionibacterium spp.*

Indikace:

- trichomoniáza
- infekce vyvolané Clostridium spp.
- Bacteroides spp. (celulitidy, abscesy)
- nekrotizující stomatitida + peridontální infekce
- Clostridium diff.- pseudomembranosní kolitida
- profylaxe v chirurgii
- H.pylori v kombinaci
- Giardióza

Nežádoucí účinky

- nervový systém - perif. neuropatie, křeče, závratě, poruchy vědomí
- leukopenie, útlum k.d.
- HUS
- stomatitis, kovová chuť v ústech
- GIT – 3% nevolnost, zvracení, nechutenství
- antabusový efekt (nesnášenlivost alkoholu)

Kontraindikace

- Onemocnění CNS
- Útlum kostní dřeně
- Těhotenství
- Opatrně při onemocněních jater
- Nepít alkohol!

Dávkování

- Entizol (metronidazol) tbl 250, 500
- vag. tbl 500
- Avrazor (ornidazol) tbl 500
- inj.500
- U anaerobních infekcí: 2-3x denně 500mg
- Trichomonóza, lamblióza: 3x denně 250mgnebo jednorázově 1,5g



Anaerobní infekce:

- nesehadno vznikají (spíše sekundární patogeny)
- obtížně se diagnostikují
- velmi svízelně se hojí

Lékařsky významné rody

	Gram +	Gram -
koky	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Veillonella</i>
tyčky	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Actinomyces, Arachnia</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Leptotricha</i> <i>Bilophila</i>
sporul.	<i>Clostridium</i>	

Infekce vyvolané anaeroby

- absces mozku
- subdurální empyém
- endoftalmitida
- paradentóza
- infekce zubního kanálku
- odontogenní infekce
- chronická sinusitida, mesotitida, mastoiditida
- peritonzilární absces
- aspirační pneumonie
- plicní absces, empyém
- jaterní absces
- peritonitida
- nitrobřišní abscesy
- apendicitida
- záněty malé pánve u žen
- kousnutí zvířetem
- diabetická noha
- klostridiové infekce
- aktinomykóza

Kdy myslet na anaerobní infekci ?

- lokalizace (fyziologická anaerobní flóra)
- zhmoždění, ischemie, cizí těleso, ...
- chronický proces
- infekce sdružená s karcinomem
- zápach
- tvorba plynu
- sterilní hnis (zvl. při pozit. mikroskopii)

Mikrobiologická diagnostika

- mikroskopický průkaz
 - aktinomycéty, klostridia
- kultivace
 - podmínky odběru a transportu
 - falešná pozitivita a negativita
- plynová chromatografie, HPLC
- průkaz antigenů, toxinů
- genetické metody

Možnosti léčby

- **chirurgie (radikální)**
- **ATB**
- **zlepšit dodávku
kyslíku,prokrvení tkáně**
- **komplexní terapie**

Antibiotika

Obecně: **vyšší dávkování, delší dobu**

- β -laktamy špatný průnik
 vysoké dávkování
- **MET, CMF** výborný průnik
 NÚ
- KLI dobrý průnik
 intraleukocytární transport

NE: AMG, FQ, COL, COT, CTZ,

Intraabdominální infekce

- většinou způsobeny insuficiencí stěny gastrointestinálního traktu,
- **peritonitidy** (primární, sekundární, terciární),
- **lokalizované abscesy**
- **náhlé příhody břišní**

Náhlé příhody břišní zánětlivého typu (nejsou asociovány s chirurgickým výkonem)

Tento typ infekcí charakterizuje například **primární peritonitida**, kterou lze definovat jako difúzní bakteriální infekci bez ztráty integrity GIT. Často vzniká hematogenní cestou.

Je zpravidla vyvolána jedním bakteriálním druhem a je tedy **monomikrobiální**. Jako etiologické agens se nejčastěji uplatňují kmeny *Escherichia coli* (40-60 %), *Streptococcus pneumoniae* (15 %), *Enterococcus sp.* a *Streptococcus pyogenes*.

Infekce v místě operační rány (event. traumatu)

- Charakter infekcí v místě operační rány nebo traumatu je podmíněn typem chirurgického výkonu nebo traumatu a lokalizací.
- Nejčastější formou těchto infekcí jsou:
 - **sekundární peritonitida**, způsobená průnikem bakteriálních patogenů z gastrointestinálního traktu do peritoneální dutiny, je vždy smíšenou infekcí, na níž se podílejí aerobní i anaerobní střevní bakterie,
 - **intraabdominální abscesy**
- V prevenci infekcí v místě operačního výkonu má důležitou roli profylaktická aplikace antibiotik.

Riziko infekce v místě operačního výkonu je podmíněno následujícími faktory:

- **stav pacienta** (např. obezita, vysoký věk, diabetes, hypoxemie, terapie kortikoidy),
 - **předoperační péče** (např. předchozí antibiotická léčba, dlouhá předoperační hospitalizace),
 - **vlastní provedení operace** (např. peroperační kontaminace, dlouhotrvající operace, nadměrná kauterizace, implantace cizího materiálu, drenáž rány).
- Infekce v místě operačního výkonu jsou rovněž ovlivněny místně **specifickou bakteriální flórou**, která většinou představuje endogenní zdroj infekce.

–

Žaludek a jícen:

Počet bakterií v **jícnu a žaludku** je za normálních podmínek menší než **10^3 cfu/ml**. Nejsou přítomny obligátně anaerobní bakterie. Mikrobiální flóru tvoří alfa-hemolytické streptokoky, laktobacily, kvasinky a další orální bakterie. Je zde přímá souvislost mezi pH žaludku (normálně 2-3) a počtem bakterií. V případě achlorhydrie u karcinomu žaludku stoupá počet bakterií až na 10^6 cfu/ml. Rovněž anestezie redukuje množství žaludečních kyselin a podmiňuje vzestup počtu bakterií.

Duodenum a jejunum:

Počet bakterií v **duodenu a jejunu** se pohybuje v rozmezí **10^2 - 10^4 cfu/ml**. Primárně se jedná o streptokoky a laktobacily, bakterie orální mikroflóry a vzácněji enterobakterie a bakteroidy.

Ileum:

S klesající vzdáleností od ileocékální chlopně stoupá počet bakterií až na 10^6 cfu/ml. Laktobacily a streptokoky stále dominují. V terminální části ilea se zhruba ve stejném poměru nachází enterobakterie a bakteroidy.

Tlusté střevo:

Celkový počet bakterií v tlustém střevě dosahuje $3.8 \times 10^{12-14}$ /mg suché stolice. Anaerobní bakterie významně převažují nad aerobními. Mezi nejčastější bakterie patří **bakteroidy, klostridia, eubakterie, bifidobakterie, anaerobní koky, escherichie, streptokoky, enterokoky a jiné.** Celkový počet jednotlivých druhů dosahuje téměř 500.

Základní přístup k terapii infekcí v místě operačního výkonu

Komplexní terapie:

Chirurgické ošetření

peritonitida - operační revize

intraabdominální absces - cílená punkce a drenáž nebo operační revize velmi důležitý předpoklad úspěšné léčby výkon by měl být realizován v co nejkratším intervalu od stanovení diagnózy s cílem zabránit dalšímu patogennímu vlivu bakterií a toxických produktů na makroorganismus

Antibiotická léčba

Intenzivní péče o nemocného

Léčba - některá vhodná schémata

amoxicilin/klav. + event. AMG

piperacilin/tazobactam + event. AMG

ciprofloxacin+ metronidazol

meropenem, imipenem + event. AMG

AMG + klindamycin

ciprofloxacin + klindamycin

Při průkazu etiologické role kvasinek je nutné přidat antimykotickou léčbu (např. flukonazol).

Po stanovení vyvolávajících bakterií a jejich citlivosti k antibiotikům je vhodná kauzální antibioterapie.