

Antimikrobiální terapie 7

MUDr. Renata Tejkalová

sulfonamidy, nitrofurantoin, IMC

Antibiotické středisko FNUSA 19. 4. 2011



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

Sulfonamidy

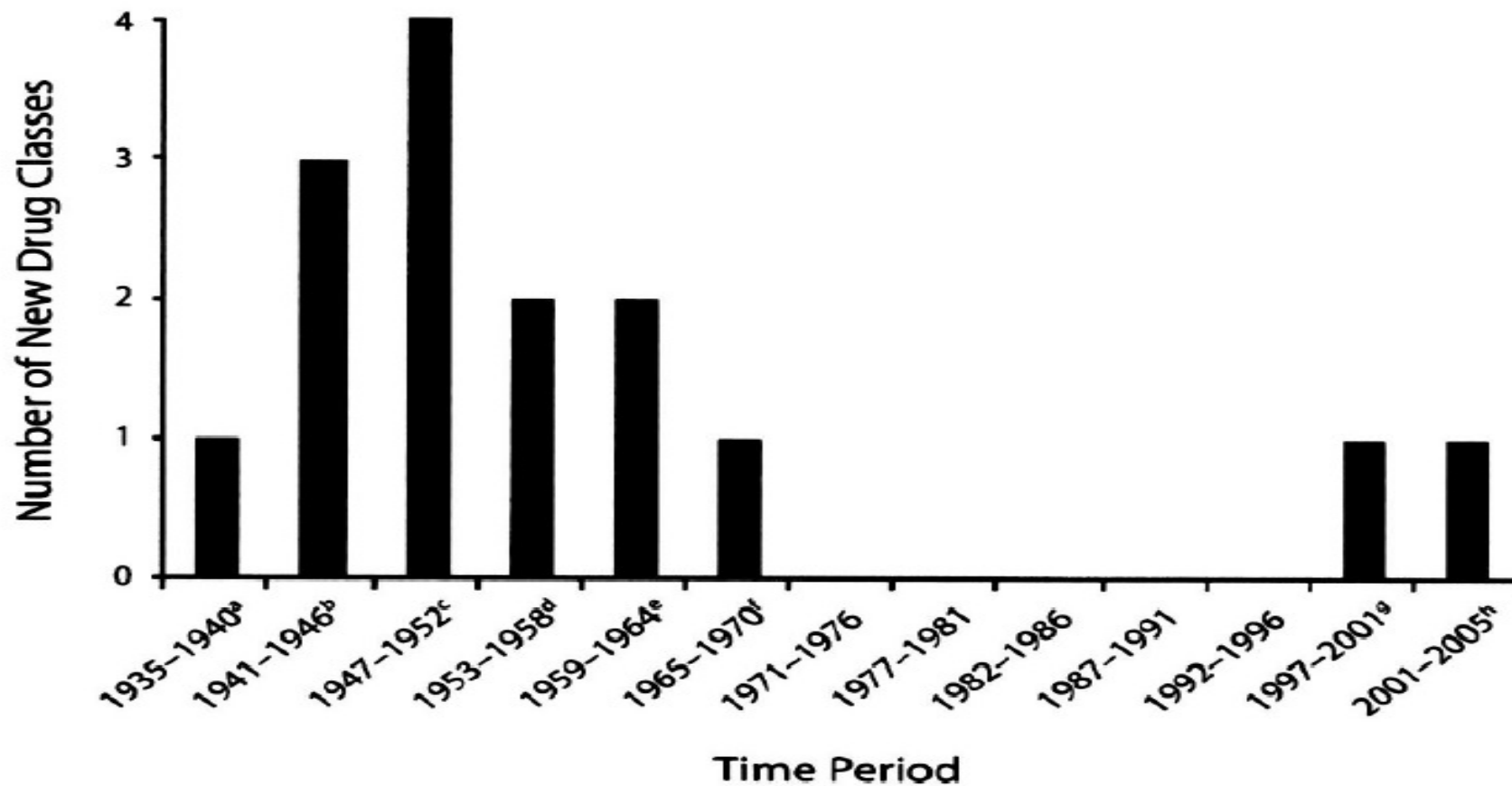
Nejstarší antimikrobiální látky (**Domagk 1932** objevil při syntéze nových azobarviv připravil červené barvivo - sulfonamido- chrysoidin- **Prontosil rubrum.**)

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, poprvé v historii disponovala medicína širokospektrým a netoxickým chemoterapeutikem, ale právě rychlý rozvoj zkřížené rezistence omezil značně terapeutické možnosti sulfonamidů.

Renezance se dočkaly až v r . **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

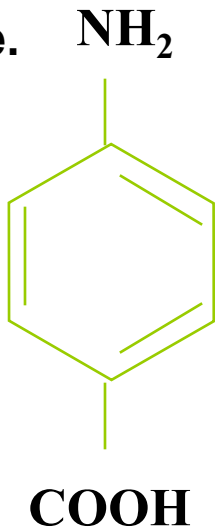
^h Lipopeptides.

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

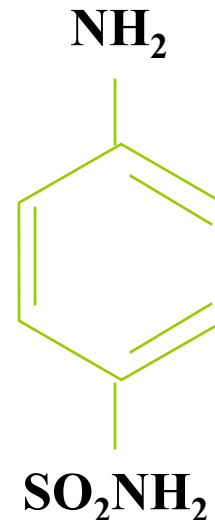
PRINCIP ÚČINKU SULFONAMIDŮ

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

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

TŘÍDĚNÍ 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, aktinomycety, 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.**

TRIMETHOPRIM - 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%. **Blokuje tvorbu buněčné kys. listové** inhibicí dihydrofosfátreduktázy, působení je **bakteriostatické**.

Triprim : - tbl 150 mg 2x denně, max 600mg denně. Především v léčbě a profylaxi IMC

- injekční forma ve formě laktátu je u nás nedostupná.

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, a toxoplasmózy, alternativa u bronchitidy, sinusitidy, enteritidy,**

Co-trimoxazol

Různé firemní názvy:

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

Dávkování:

480mg tbl. i inj.

Obvykle 960 2x denně, max. 6 ampulí nebo tablet denně

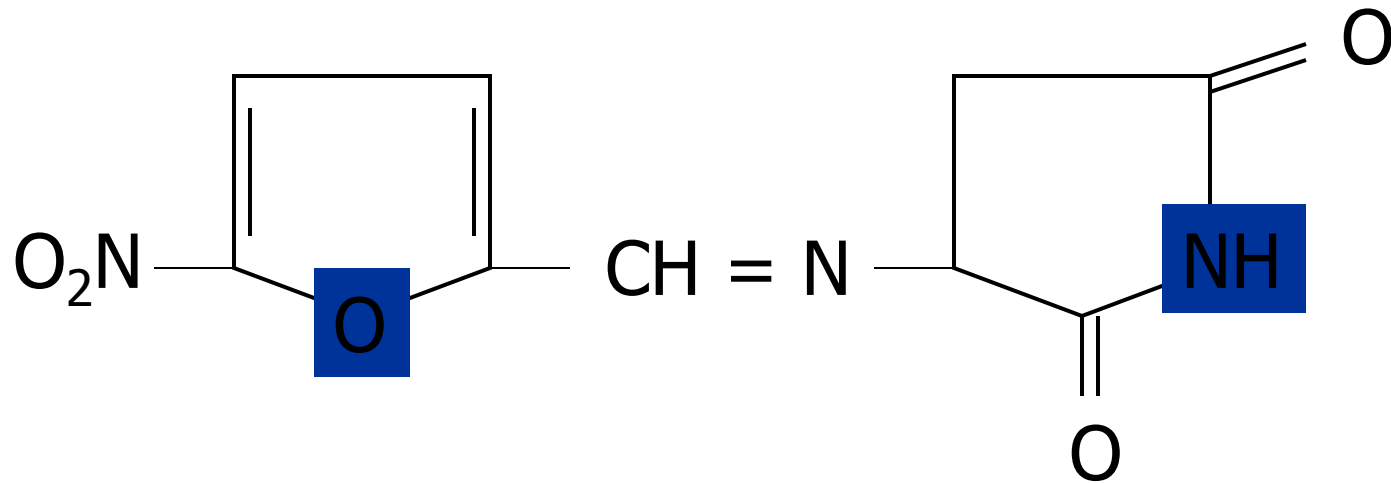
TOXICITA SULFONAMIDŮ

- **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 krve tvorby** – agranulocytóza, aplastická anemie
- Pozor na kombinace s jinými léky!

Nitrofurany

- Baktericidní přípravky, užívané především v profylaxi a léčbě močových a gynekologických infekcí
- Mechanismus účinku spočívá v **nespecifické 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*

Některé nitrofurany působí na *Candida albicans*, *Giargia intestinalis* a
Trichomonas vaginalis

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
- Obvyklá dávka 600-1200 mg denně, ve 2-3 dávkách, možno kombinovat s lokální aplikací masti

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 IMC 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 - C₁ - 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

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., fluorochinolony**). 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