

Antimikrobiální terapie 8

MUDr. Renata Tejkalová

Nitroimidazoly, anaerobní infekce
Antibiotické středisko FNUSA 26. 4. 2011



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

Nitroimidazoly

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,

Přístupy k antibiotické léčbě u nitrobršních infekcí

ATB léčba je většinou součástí komplexního přístupu

- Cíl:
- prevence bakteriémie u začínajících infekcí
 - omezení šíření infekce do okolí
 - omezení hnisavých komplikací

Racionální léčba zahrnuje znalost

- infekce z hlediska lokalizace projevů a trvání
- aktuálního bakteriologického nálezu
- lokální epidemiologické situace
- PK/PD parametrů daného antiinfektiva
- základních funkcí pacienta (ledviny, játra...)

Mikrobiální osídlení

Žaludek a jícen:

Počet bakterií 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 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.

Mikrobiální osídlení

Tenké střevo:

počet bakterií stoupá až na **10^6 cfu/ml**. Laktobacily a streptokoky stále dominují. V terminální části se zhruba ve stejném poměru nachází enterobakterie a bakteroidy.

Tlusté střevo:

Celkový počet bakterií v tlustém střevě dosahuje **$10^8 \times 10^{12-14}$ cfu/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.

Intraabdominální infekce

většinou způsobeny insuficiencí stěny GIT

peritonitidy (primární, sekundární, terciární),

lokalizované abscesy

náhlé příhody břišní

Primární peritonitida (není spojena s chirurgickým výkonem)

**difúzní bakteriální infekce bez ztráty integrity GIT.
Často vzniká hematogenně nebo lymfogenně cestou.
Zpravidla vyvolána jedním bakteriálním druhem
(**monomikrobiální**)**

**Etiol.agens: Escherichia coli , Enterococcus sp.
Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes**

**Terapie:
chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.
piperacilin/ tazobaktam...**

Sekundární peritonitida, terciální peritonitida

způsobená průnikem bakteriálních patogenů z gastrointestinálního traktu do peritoneální dutiny, porušenou nebo i celistvou stěnou střevní, je **vždy smíšenou infekcí** (aerobní i anaerobní střevní bakterie), TP často po intervenčních výkonech v dutině břišní nejvyšší letalita

V prevenci infekcí v místě operačního výkonu má důležitou roli profylaktická aplikace antibiotik.

Terapie:

chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+ metronidazol, linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/tazobaktam, karbapenemy, tigecyklin
+ v některých situacích event. aminoglykosidy, ampicilin

Intraabdominální absces

Typické lokalizace – subfrenické prostory, Douglasův prostor

Terapie komplexní, bez chirurgické intervence ATB bez efektu

Vždy smíšená etiologie s převahou anaerobů

Terapie:

chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+ metronidazol, linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/ tazobaktam, karbapenemy, tigecyklin

Riziko infekce v místě operačního výkonu je podmíněno:

stav pacienta (např. obezita, vysoký věk, diabetes, hypoxemie,

terapie kortikoidy),

předoperační péče (např. předchozí antibiotická léčba, dlouhá

předoperační hospitalizace),

provedení operace (např. peroperační kontaminace, dlouhotrvající operace, nadměrná kauterizace, implantace

cizího materiálu, drenáž rány).

místně **specifickou bakteriální flórou**, která většinou představuje endogenní zdroj infekce

Přístupy k antibiotické léčbě u nitrobršních infekcí

Pacienta nelze učinit bakteriologicky sterilním, takže **nelze nikdy zcela vymýt infekce** v místě operačního výkonu

V prevenci hraje zásadní roli správná antimikrobiální **profylaxe**

V terapii znalost **mikrobiálního osídlení** s ohledem na místo infekce a znalost aktuální **epidemiologické situace** na daném oddělení