Základy antimikrobiální terapie 3

Peniciliny, infekce dýchacích cest

21. 3. 2017

Renata Tejkalová

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

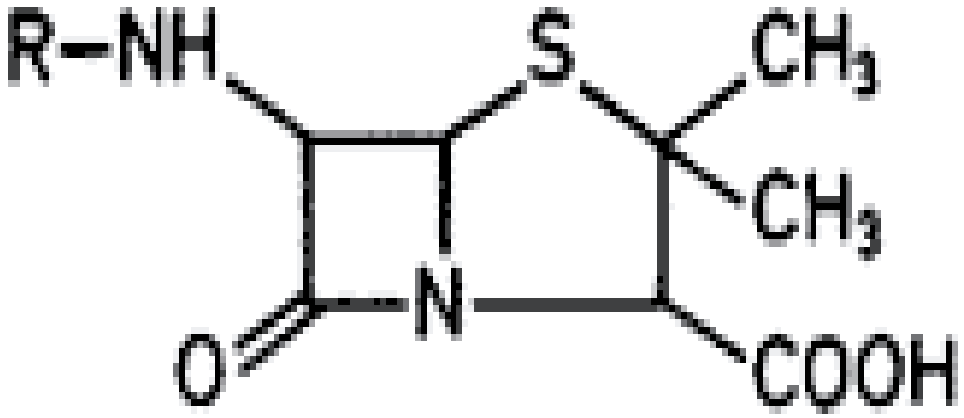
Dělení podle mechanismu účinku

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)

- beta-laktamy
  - peniciliny
  - cefalosporiny
  - monobaktamy
  - karbapenemy
- glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA
C) ATB inhibující proteosyntézu
D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
E) ATB poškozující buněčnou membránu

Peniciliny



Betalaktamová ATB, původně produkty hub- Penicillium notatum

Struktura - vždy čtyřčlenný betalaktamový kruh, který je společný všem betalaktamovým antibiotikům

U penicilinů je spojen thiazolidinovým pětičlenným kruhem

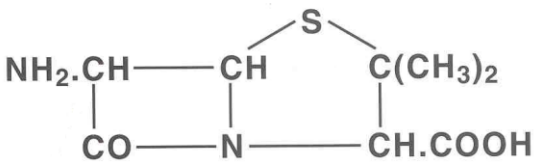
Od objevu penicilinu ...

1981 amoxicilinklavulanát
1976 kyselina klavulanová

1960 semisyntetické peniciliny

methicilin 1960
ampicilin 1961
kloxacilin 1963
karbenicilin 1967
pivampicilin 1970
amoxicilin 1973 ...

1957 → **6-APA**



6-aminopenicillanic acid (6-APA)

1948 penicilin V
1947 ⇢ penicilin G
1944 první β-laktamázy
1941 začátek používání penicilinu

1928 → **objev penicilinu**

Peniciliny - mechanismus účinku:

Účinek beta-laktamových antibiotik spočívá v inaktivaci enzymů, které bakterie používají pro výstavbu své buněčné stěny. Konkrétním cílem zásahu jsou bakteriální DD-peptidázy (transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy), které vytvářejí a upravují peptidoglykan (součást bakteriální stěny).

Poté, co bylo zjištěno, že právě tyto enzymy jsou místem, na které působí penicilin a další beta-laktamová antibiotika, začal se pro ně používat název *penicillin binding proteins*, ve zkratce PBPs. Český překlad (proteiny vázající penicilin) se běžně nepoužívá.

Cílem zásahu betalaktamových antibiotik u bakterií jsou proteiny PBP (penicilin binding protein) - receptory, které rozpoznají betalaktamové antibiotikum

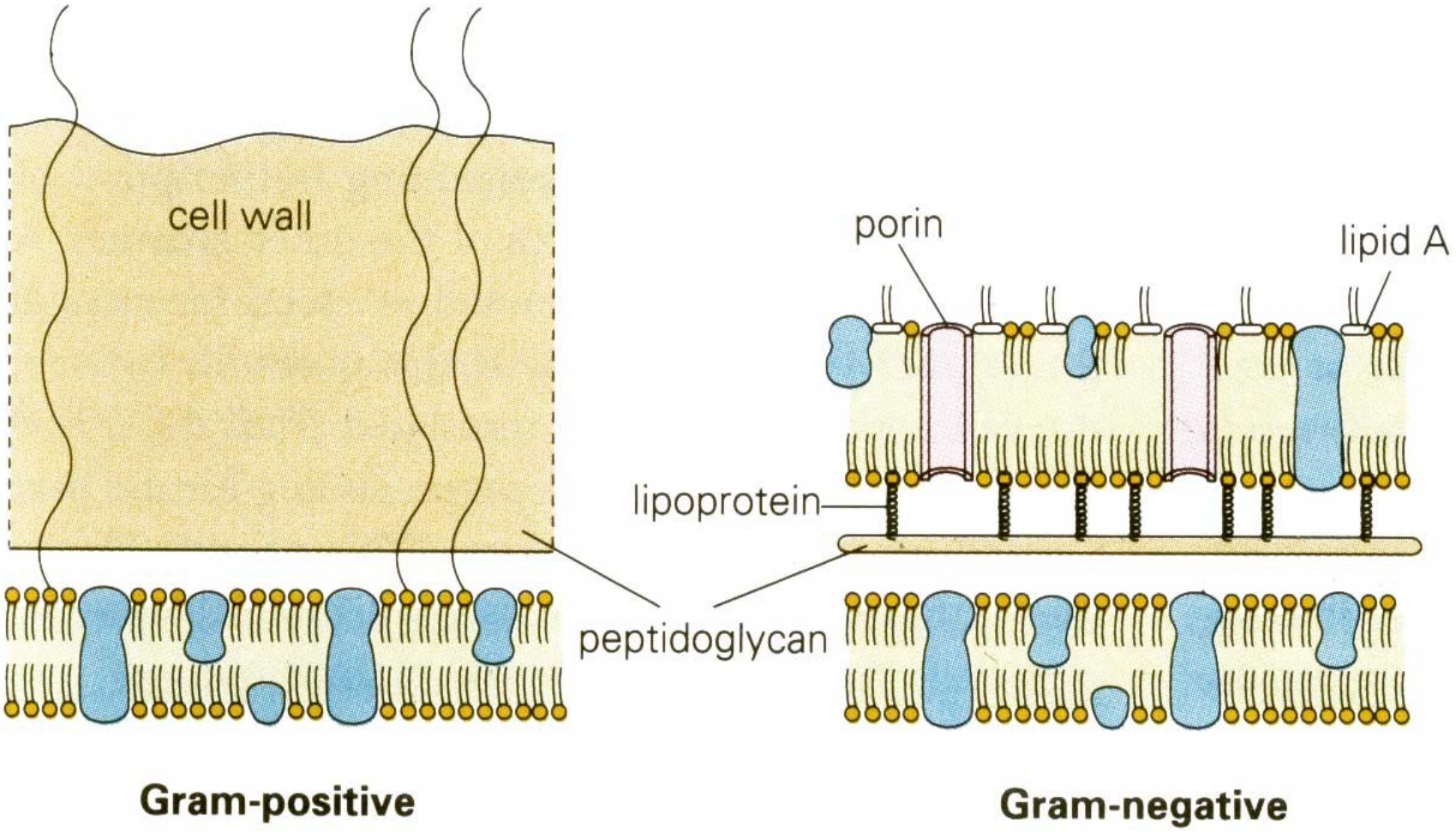
Vazba na PBP vede k inhibici tvorby buněčné stěny

Vazba na PBP je irreverzibilní, účinek baktericidní

Nejpoužívanější antibiotika, baktericidní, rychlý nástup účinku, krátký postantibiotický efekt, netoxická

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)



Peptidoglykan není přítomen na povrchu eukaryotních buněk, takže ATB působící proti enzymům obsluhujícím peptidoglykan jsou pro člověka netoxická

Terapeutické koncentrace antibiotika a vztah k MIC

in vitro:

MIC antibiotika je měřítkem jeho vnitřní aktivity proti danému patogenu in vitro

in vivo:

in vivo je klinická účinnost antibiotika ovlivněna farmakokinetikou (PK) a farmakodynamikou (PD) a odpovědí makroorganismu

PK= pohyb léku v organismu vztahuje se k absorbci, distribuci a eliminaci léčiva, proto určuje časový průběh koncentrací léčiva ve tkáních a těl. tekutinách

PD= účinek léku na cílovou tkáň popisuje účinek na bakterie v souvislosti s mechanismem účinku a MIC, vztah mezi koncentrací léčiva v plasmě a farmakologií,resp. toxikologií

PK a PD parametry dohromady určují bakteriologický účinek in vivo

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. Takže 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

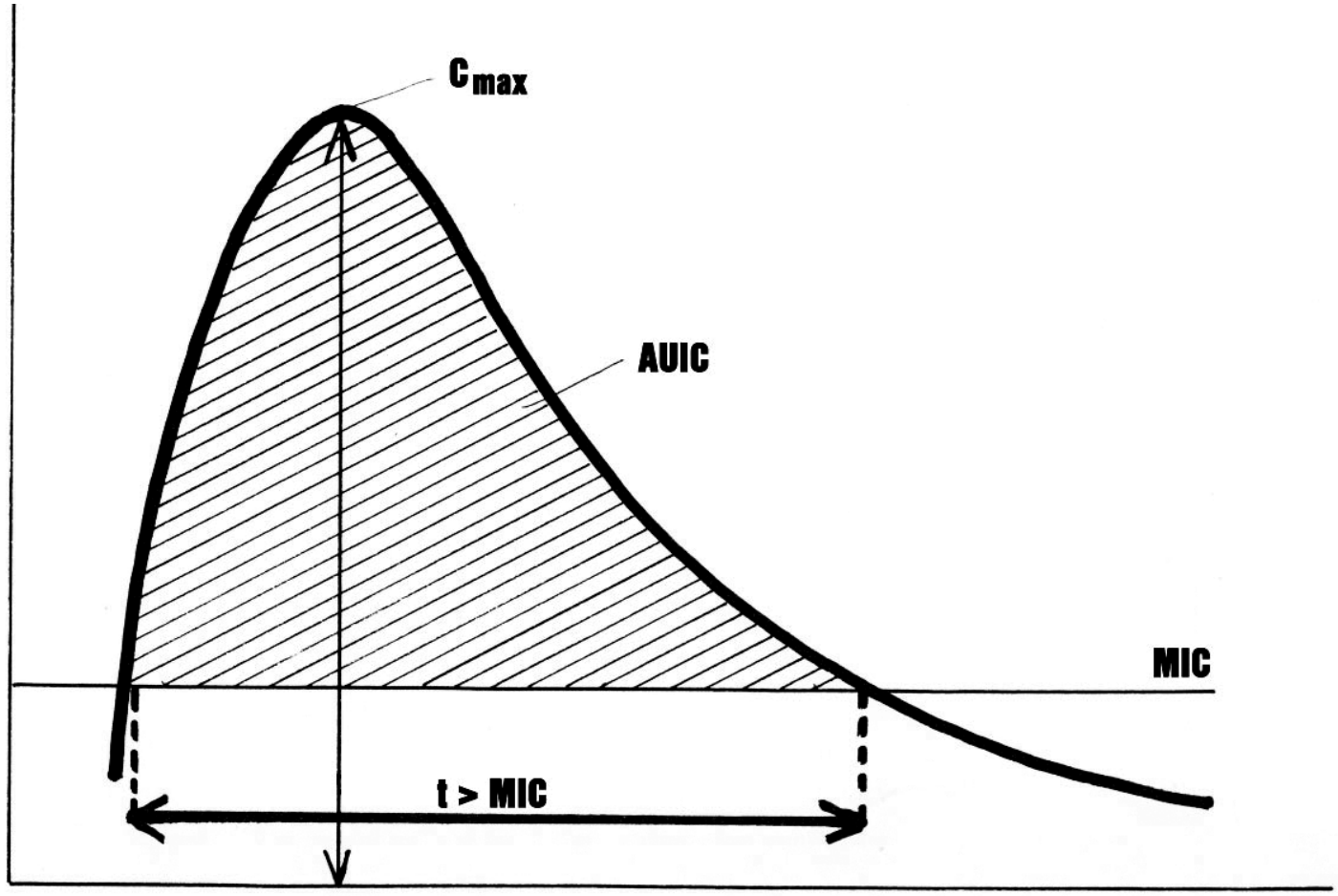
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC pro daný patogen po asi 40% dávkového intervalu (čas nad MIC ≥40% u penicilinů a ≥50% u cefalosporinů)

Proto je možno zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

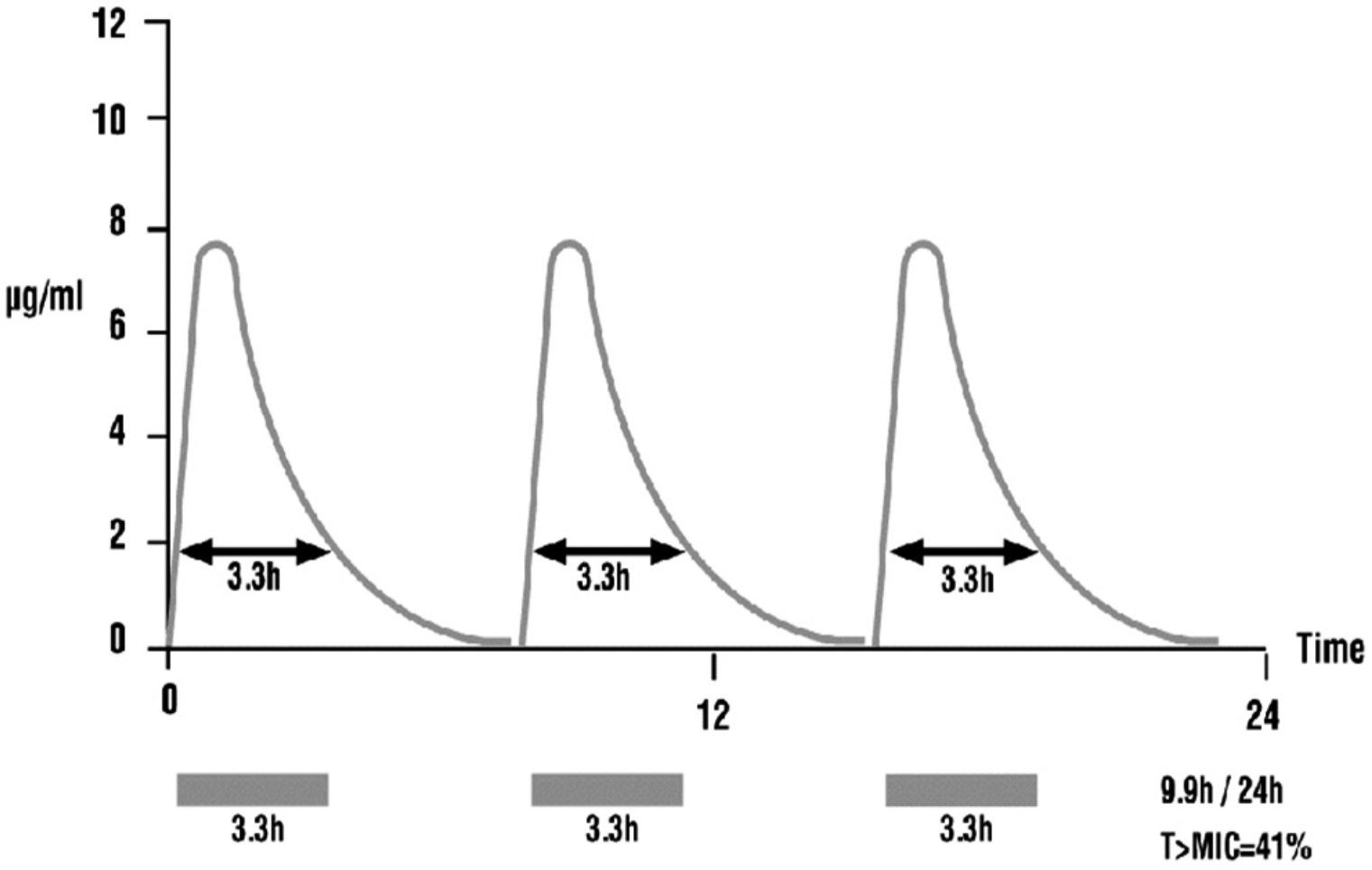
U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC).** Tento parametr se označuje **„t > MIC“.**

Ostatní veličiny znázorněné na obrázku (cmax, AUIC) jsou významné u jiných skupin antibiotik

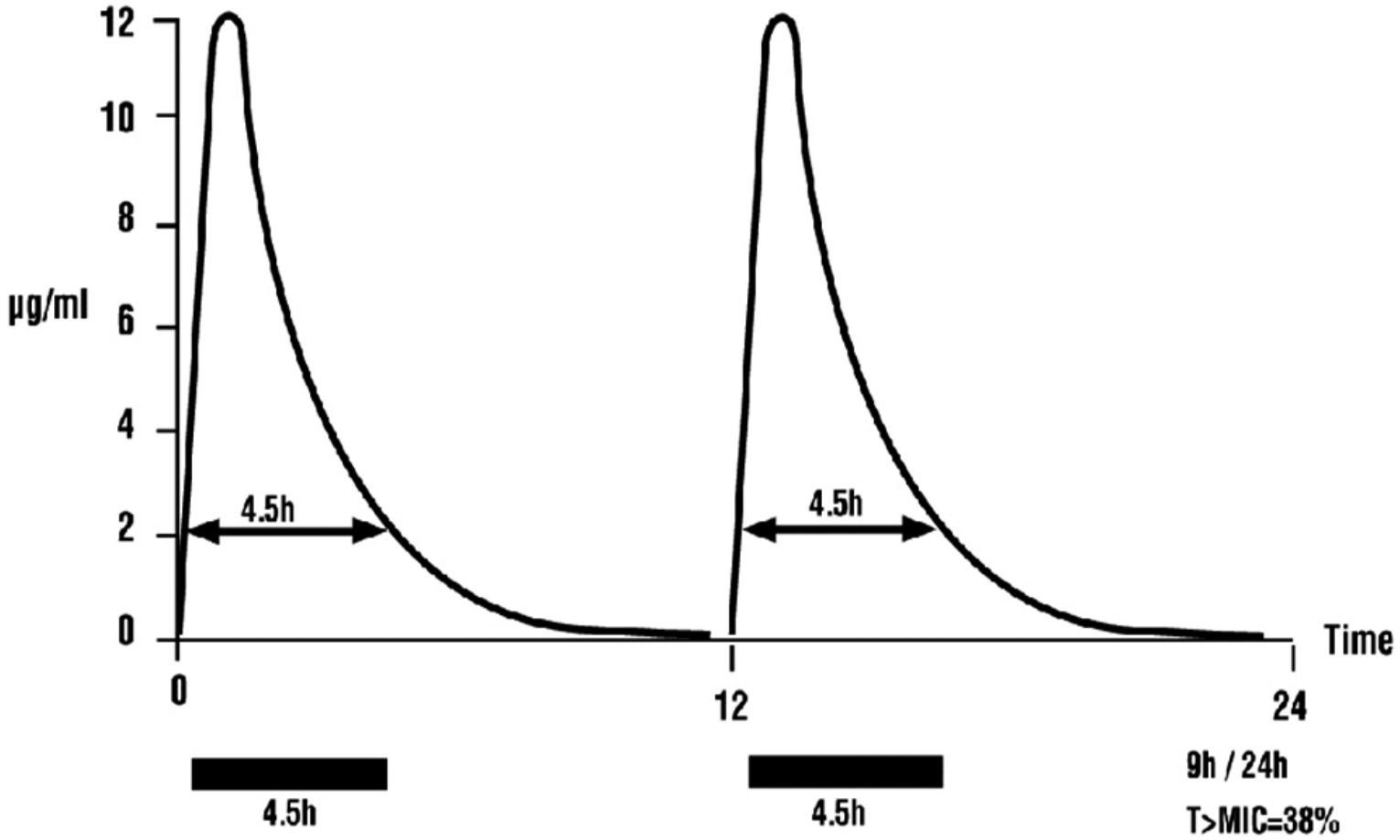


Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová“ v dávkování 3x 625 mg p. o.**

V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 3,3 hodiny z osmihodinového intervalu, čili pokrývá jen **41 % denní doby**.(20) Takto vedená léčba se pohybuje na hranici účinnosti, není spolehlivá. Lze ji použít jen u lehkých infekcí a má úlohu spíše podpůrné než kauzální terapie.



Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová“ v dávkování 2x 1 g p. o.**
V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 4,5 hodiny z dvanáctihodinového intervalu, čili pokrývá jen **38 % denní doby**(20). Přestože celkové množství antibiotika podaného za 24 hodin je vyšší než v předchozím příkladě, účinnost léčby léčby je menší



PK/PD parametry betalaktamů -závěr

Terapeutické koncentrace penicilinů by se neměly dlouhodobě pohybovat pod hodnotami MIC pro daný druh. Pouze u lehčích infekcí postačuje, když koncentrace PNC je jen 40% dávkového intervalu nad úrovní MIC

Peniciliny

-

Základní	**acidolabilní**	**G-PEN**
	acidostabilní	**V-PEN**
Protistafylokokové		**OXA**
Rozšíř.spektrum	**aminoPEN**	**AMP**
	protipseudomonádové	**PIP, KARB**
Kombinace s inhibitory		**AMP/INH, PIP/INH**

Základní peniciliny

Acidolabilní (inj.)

Penicilin G - draselná sůl benzylpenicilinu, ve vodě dobře rozpustný, i.v. infuze á 4 hodiny. Při maximálním dávkování (až 30 MIU) je potřeba počítat se značným přívodem K do orgasnismu!

Prokain benzylpenicilin (24 h) ve vodě těžko rozpustný sůl, s prokainem, pouze i.m. 1x denně, možnost alergie i na prokain !

Benzathin-benzylpenicilin (Pendepon compositum) (na konci terapie a profylaxe) suspenze krystalů pouze pro i.m. 1x 3-4 týdny

Acidostabilní (p.o.)

Fenoxymethylpenicilin (V-penicilin) (4 - 6 h…8 h)

Benzathin-fenoxymethylpenicilin (Ospen) (6 - 8 h) draselná sůl PNC V s prodlouženým účinkem

Penamecilin (Penclen) (8 h)

Penicilin

Lékem volby u infekcí vyvolaných kmeny:

Streptococcus pyogenes a další hemolytické streptokoky, pneumokoky, meningokoky, listerie, treponemy, gonokoky, difterie, anthrax, aktinomykózy

Veliká terapeutická šíře:

- léčba angíny	1,5 mil.j./den
- erysipel	6-12 mil.j.
- endokarditida	12-30 mil.j.

Oxacilin (Prostaphylin)

Protistafylokokové ATB, špatně se vstřebává ze zažívacího traktu, pouze v i.v. formě

Eliminován ledvinami ale v 10% i žlučí

Veliká terapeutická šíře:

Obvyklé dávkování 500-1000mg 4-6x denně

Pro terapii endokarditidy 12 - 18 i více g/den (2g 6x lépe než 3g 4x)

Základní peniciliny - nežádoucí účinky

vzácné - peniciliny patří mezi všeobecně bezpečné látky

Alergické reakce různého rozsahu (kopřivka, horečka, bolesti kloubů, až anafylaktický šok (0,05 %)) na kteroukoliv složku léčiva(1-10 %,)

Embolicko-toxické reakce

- Nicolaův syndrom -embolicko- toxická reakce, část dávky depotního PNC pronikne intraarteriálně-trombóza, nekrotizace oblasti zásobené příslušnou arterií
- Hoigného syndrom - embolicko- toxická reakce, část dávky PNC pronikne do žilní cirkulace, náhlý stav, porucha vědomí, hypotenze, křeče,, halucinace, stavy úzkosti, trvá 2-3 min.

Aplikace megadávek

hyperkalémie

podráždění CNS

Aminopeniciliny

účinek jako PEN G

↓ ***Str. pyogenes***

↓ ***Str. pneumoniae***

***Neisseria* spp.**

***Actinomyces* spp.**

***Clostridium* spp.**

↑ ***E. faecalis***

↑ ***L. monocytogenes***

↑ ***H. influenzae***

? spirochety

... a dále:

\+ ***E. coli***

\+ ***Proteus mirabilis***

\+ ***Salm. enterica***

\+ ***Shigella* spp.**

\+ ***H. pylori***

\- ***Proteus* indol+**

\- ***Klebsiella* sp.**

\- ***Enterobacter* sp.**

\- ***Citrobacter* sp.**

\- ***Bacteriodes fragilis***

Ampicilin

acidostabilní (odolný vůči ↓ pH), takže jej lze aplikovat i.v. i per os, ale vstřebá se pouze 30-60%(po jídle méně), proto dnes jen v i.v.formě,

vyluč. močí 70-80% , 20% žlučí, 10% metabol. v játrech

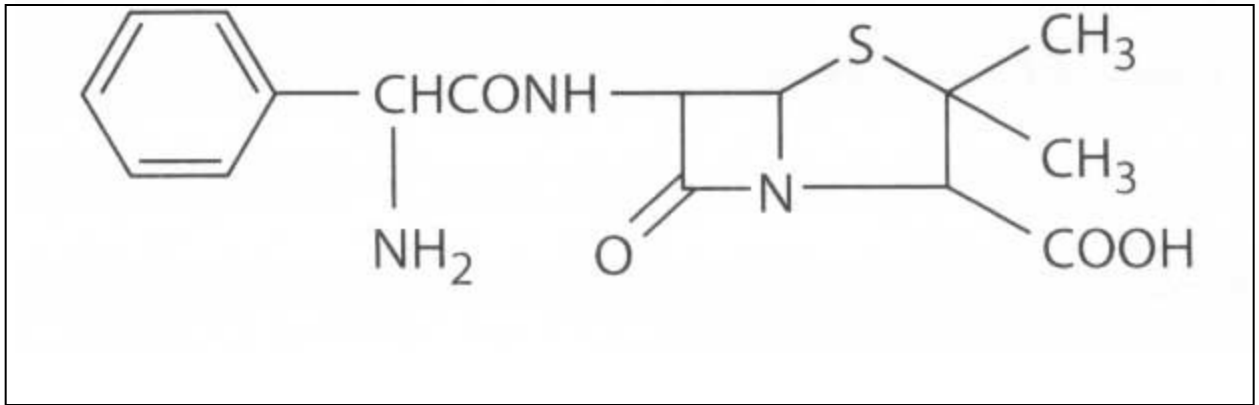
dobře proniká do tkání

Po i.v. dosahuje max. sérové koncentrace (C max) za 30 min, interval podání 4-6 hod

Veliká terapeutická šíře:

obvyklé dávkování 1-2g á 4-6 hod

Závažné infekce (endokarditidy): 16- 24 g/den (~30 MIU PEN)

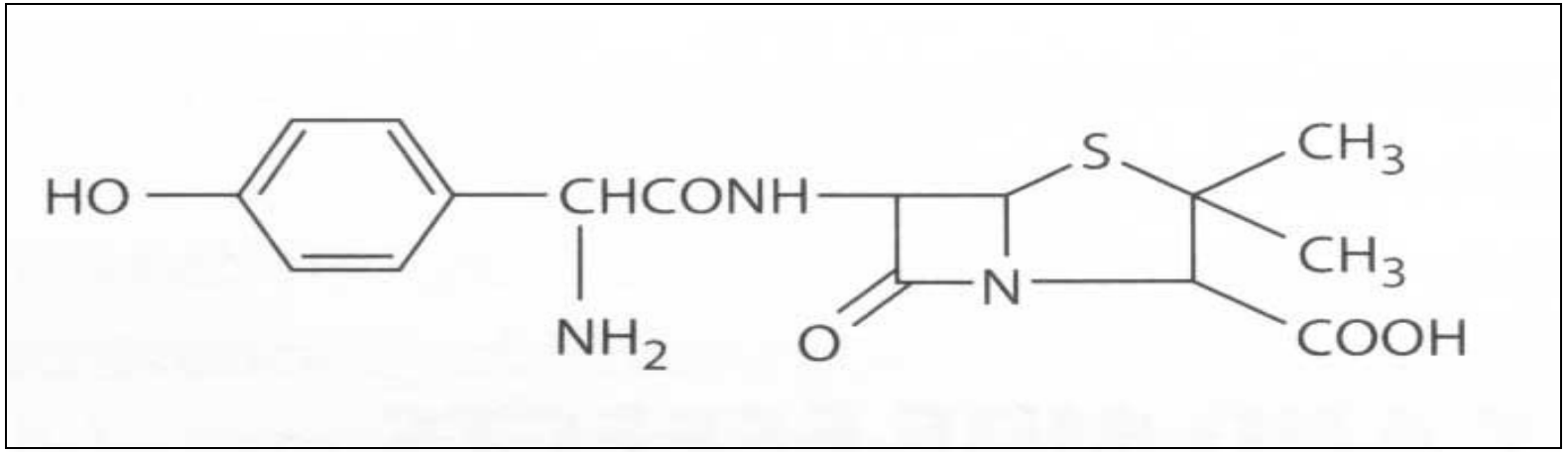


Amoxicilin (p-hydroxy-AMP)

vstřebávání 70-80% , jídlo nevadí

C max : 1,1-1,3 hod. to je 2-2,5x víc než AMP,
→ intervaly podávání á 6-8 hod

vyluč. 80% močí



Ampicilin a Amoxicilin

- distribuují se v krevním řečišti a v dobře prokrvených tkáních. Přes biologické bariéry pronikají jen omezeně, do buněk téměř vůbec (ne pro intracelulárně se množící bakterie)
- na povrch sliznic pronikají jen málo, teprve při zánětu spojeném s exsudací se jejich koncentrace na povrchu sliznic zvyšuje (vhodné např. pro bronchopneumonii vyvolanou hemofilem)

Aminopeniciliny -nežádoucí účinky

GIT: 2-10%: nauzea, zvracení, průjem - post ATB kolitida

alergie: méně pravých alergií než PEN,
ale více exantémů (5% léčených)
toxické: ≈ dávce; obv. po 4-5 dnech
u inf.monoukleózy v 95% případech,
také lymfatické leukémie a pod.

Vznik rezistence na betalaktamová antibiotika

- Enzymatický typ tj. bakterie produkuje inaktivační enzymy (betalaktamázy), které zničí veškerá betalaktamová ATB, nestabilní vůči beta-laktamázám. (Hlavní cíl betalaktamových ATB jsou PBP - proteiny vážící peniciliny. PBP jsou nosiči enzymů zodpovědných za syntézu peptigoglykanu). Betalaktamázy jsou hlavní příčinou rezistence u G+ i G- bakterií
- 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- transportní mechanismy zodpovědné za eliminaci z bakteriální buňky

ß-laktamázy

= představují nejrozšířenější způsob ochrany bakterií proti beta-laktamům

zákl.peniciliny + aminopeniciliny: snadná destrukce různými druhy ß-laktamáz

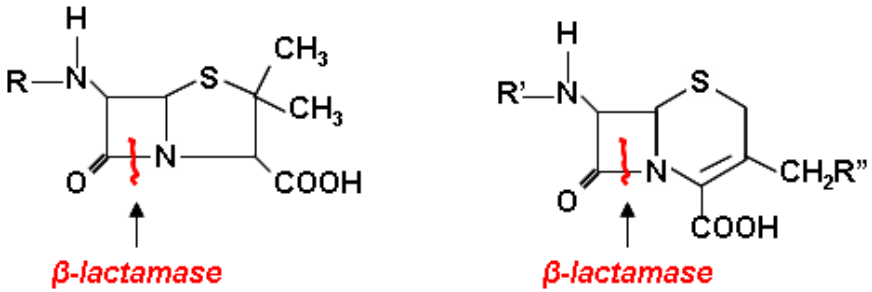
ß-laktamázy konstitutivní:

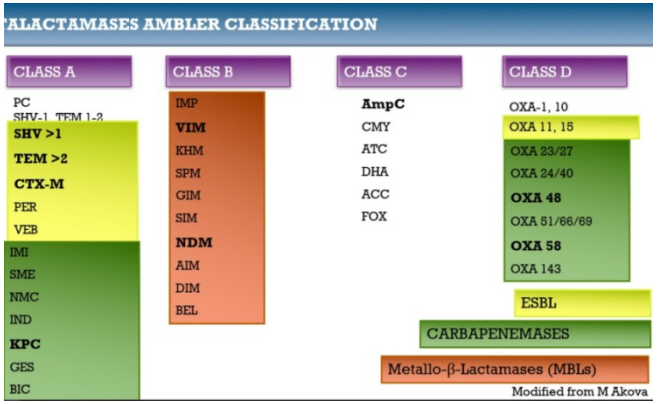
Serratia, Citrobacter, Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter

ß-laktamázy získané:

S.aureus, E.coli a j. enterobaktérie, *H.influenzae, Branhamella catarrhalis, Bacteroides* spp. jejich účinek lze rušit inhibitory ß-laktamáz

Beta-laktamázy





Třídění podle Amblera

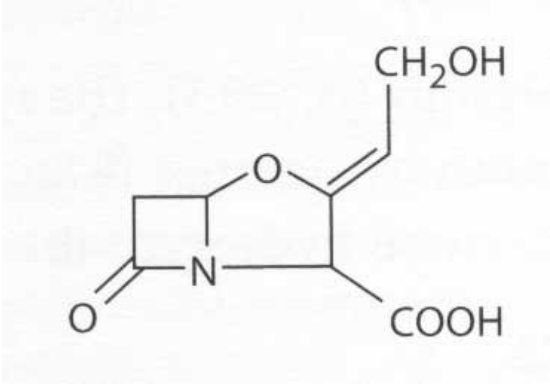
Třída A	serinové beta-laktamázy	PENs[a], CEFs 1.gen
Třída B	metalo-beta-laktamázy (Zn^{2+})	PENs, CEFs, CRBs
Třída C	serinové beta-laktamázy	PENs[a], CEFs 1.-3. gen
Třída D	serinové beta-laktamázy	PENs, CEFs 1.gen

PENs[a] - peniciliny mimo oxacilin, CEFs – cefalosporiny, CRBs – karbapenemy

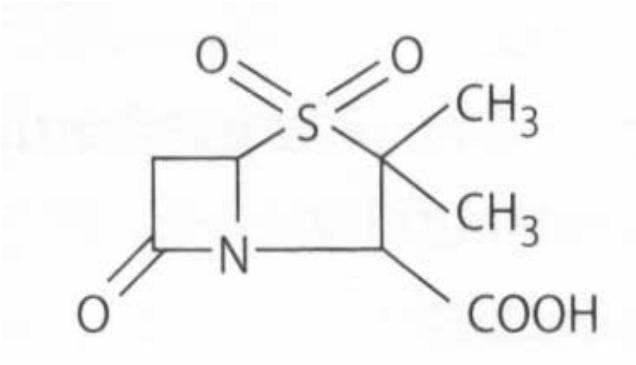
Z enzymů třídy A, C, D se postupně vyvinuly:

ESBL – extended spectrum beta-lactamases	PENs, CEFs
karbapenemázy (carbapenemases)	PENs, CEFs, CRBs

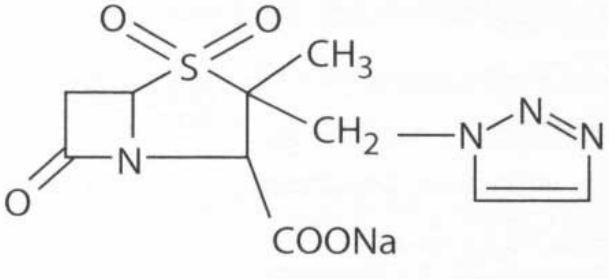
Inhibitory ß-laktamáz



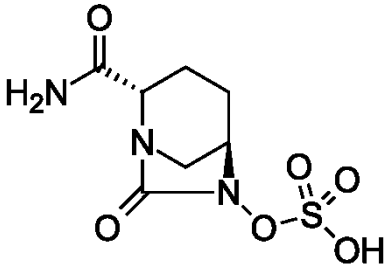
kyselina klavulanová



sulbaktam



tazobaktam



avibaktam

Významné bakterie s častou produkcí ß - laktamáz

Staphylococcus aureus (80 –90%)

Moraxella catarrhalis (90 %)

Haemophilus influenzae (7-10 %)

E.coli (30-50 %)

Klebsiella spp. (>95%)

Amoxicilin + kys. klavulanová

1981 – Augmentin (Beecham → GSK);

Poměr AMO/CLA není fixní:

i.v. inf.	á 1,2 g	5:1
p.o. tbl	á 375 mg	2:1
	á 625 mg	4:1
	á 1 g	7:1

CLA stačí v malém množství, NÚ

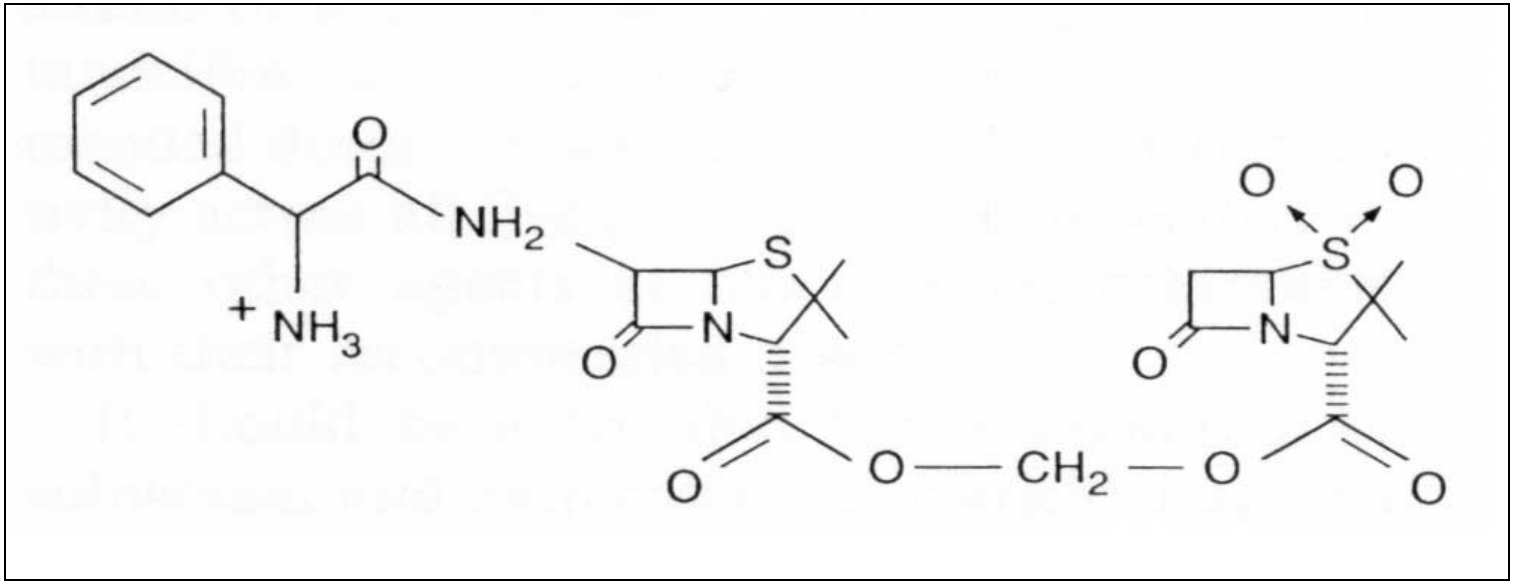
maxDD: AMP 24 g, CLA 1,5 g; t.j. 16:1

V současné době trend zvyšovat množství AMO při nezměněné dávce CLA (stačí i malá dávka pro ochranu AMO) – k Augmentinu se přidává Ampi

Ampicilin + sulbaktam

1987 – Unasyn (Pfizer)

i.v.: 1,5 g, hmotn. poměr AMP/SLB je 2:1
p.o.: Ampicilin/sulbactam,tbl á 375 mg fixní poměr AMP 220mg : SLB 147 mg



Doporučení k dávkování

A) orální léčba

Denní terapeutická dávka orálních aminopenicilinů by měla být 2-3g/den u dospělých, 50-90mg/den u dětí)

AMO/CLA

3x 625 mg	jen lehké infekce
4x 625 mg	compliance?(dodržení léčebného režimu)
2 x 1g	intermitentní režim
3 x 1g	O.K. (2,5 g AMO)

řešení: tbl. s řízeným uvolňováním

AMP/SLB: dávky 1,5 g ampicilinu/den je dosaženo až při režimu 3x 2 tbl.

Doporučení k dávkování

B) parenterální terapie

AMP/SLB: lag. 1,5g; AMO/CLA: lag. 1,2g

minim. á 8 hod, lépe á 6 hod.

max. dávka: AMP/SLB 4x 3g (12g AMP/d)

max. dávka: AMO/CLA: 4x1,2 (4gAMO/d)

Je možné přidat AMP:

4x (AM/INH + 2-3 g AMP)

→ celková dávka AMP 12-16 g/d

Piperacilin/tazobactam (Tazocin)

Kombinace PIP/TAZO v poměru 8:1
Pouze v i.v. formě, per os se nevstřebává
Širokospektré G+ i G- i PSAE
Dobrý průnik do tkání, vazba na bílkoviny plasmy z 16-22%
Cmax: za 40-60 min po i.m.
 intervaly podávání 4,5 g á 6-8 hod
vyluč. 80% močí,20% žlučí

Není odolný vůči ESBL ani MRSA a VRE!
Indikace: závažné nemocniční infekce

Infekce dýchacích cest

Infekce HCD: jedna z pěti nejčastějších diagnóz, které přicházejí k PL (dospělí 2-4x ročně, děti v MŠ 6-7x ročně)

Infekce HCD jsou z 80-95% čistě virového původu, ale > 50% pacientů dostane ATB. Zapomíná se na to, zvláště u faryngitidy, bronchitidy, a v menší míře i u sinusitidy a otitidy.

60-80% z celkové preskripce ATB se spotřebuje na léčbu respiračních infekcí.

Gantz 1999, Vacek 2000

Bakteriální záněty mívají jasnou symptomatologii, ale pouhá hlenohnisavá sekrece může mít příčinu stejně virovou nebo alergickou, protože všechny tyto záněty vyústí do invaze neutrofilů do místa zánětu.

BAKTERIÁLNÍ AGENS

- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus*

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*

Streptococcus pyogenes - v dých. cestách se uplatňuje hlavně jako původce faryngotonsilitidy, postižení jiných úseků je vzácné (nekrotizující pneumonie)

Streptococcus pneumoniae původce sinusitidy, otitidy, exacerbace bronchitidy,pneumonie

Haemophilus influenzae dtto

Moraxella catarrhalis dtto

Staphylococcus aureus - jako respir. patogen relativně vzácný

(kontrast s častým nosičstvím na sliznici nosu).

V dých. cestách se podílí se na části případů sinusitidy či exacerbace bronchitidy a pneumonie. Primární pneumonie je velmi vzácná, někdy u kojenců a sešlých lidí, občas nozokomiální. Mnohem častější je sekundární pneumonie při chřipce nebo nozokomiální ventilátorová. Novým jevem jsou komunitní i nemocniční infekce vyvolané kmeny, obvykle MRSA produkujícími PVL, cytotoxin zřejmě odpovědný za nekrotizující kožní záněty a pneumonie

Odběr vzorků na vyšetření z dýchacích cest

Dnes již prakticky neexistuje kultivační indikace suchého tamponu bez transportního média. Tento tampon je indikován praktický výhradně pro vyšetření metodou PCR a některé průkazy antigenů

Používají se tedy transportní média. Na bakteriologii se posílají:

- výtěry – z krku, tonzil, nosu apod., vždy na tamponu v transportní půdě (např. Amiesově)
- sputum, tracheální aspirát či bronchoalveolární laváž u bronchitid a pneumonií
- hemokultury u pneumonií

Viroví původci se většinou nevyšetřují. Je-li výjimečně potřeba je vyšetřit, volíme např. u chřipky výtěr ze zadní stěny hltanu do soupravy se speciálním médiem, či krev na serologii respiračních virů

Na mykologické vyšetření volíme výtěr na tamponu v soupravě FungiQuick

Potřebuji-li se dostat „za roh“, použiji tampon na drátu a nikoli na špejli.

Možnosti mikrobiologické diagnostiky pneumonií

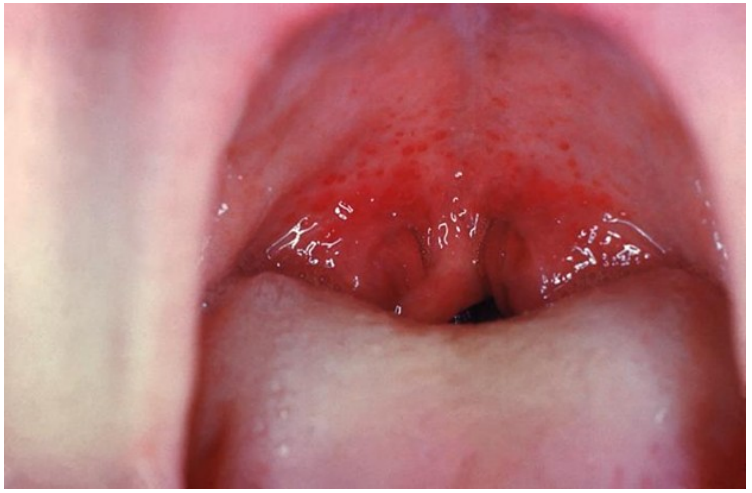
- Odebrat materiál k mikroskopickému vyšetření (sputum, TA, ne jen výtěr z krku a nosu) a ke kultivaci
- Odebrat krev na hemokultivaci (nejméně 2-3 HK)
- Odebrat krev pro serologické vyšetření na atypické pneumonie
- Odebrat moč pro stanovení Ag v moči (pneumokokový a legionelový Ag)

Pozor! sputum, TA i krev nechat v pokojové teplotě, nechladit v ledničce!!!

Co léčit antibiotiky ?

- rhinitis, rhinopharyngitis
- pharyngitis, tonsilitis
- epiglotitis !
- laryngitis, tracheitis
- bronchitis acuta (vs. AECB)
- pneumonie

+ sinusitis, otitis media - ?



Kritériem pro ATB léčbu není
- vysoká horečka
- změna charakteru rýmy/kašle (vodová → zkalená)
- doba trvání obtíží (7-10-14 dní)

(kouření, prach, ústř. topení

Streptokoková tonzilofaryngitida

- **Penicilin G / V**
  - lék první volby
  - nové dávkovací schéma (6)-8 hod. (platí pro *S.pyogenes*!)
  - 10 denní podávání event. 5 dní + Pendepon
- **Makrolidy**
  - neužívat zbytečně jako lék 1.volby !!!
  - CAVE: narůstající rezistence *S.pyogenes*

- **Nevhodná antibiotika**
  - TET, COT (rezistence *S.pyogenes*)
  - aminopeniciliny (obtížná dif. dg. s EBV infekcí)

Akutní sinusitida

infekce jedné nebo více paranazálních dutin
(synonyma- akutní rinosinusitida)

Antibiotika-lokální i systémová s výsledkem výtěru:

1. Amoxicilin,
2. Aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz,
   Cefalosporiny II.generace

3. Makrolidy a Co-trimoxazol v případě alergie

Podpůrná léčba - dekongescencia, antipyretika, mukolytika, antihistaminika

Akutní epiglotitida

perakutní zánět příklopky hrtanové s extrémním otokem

U nekomplikovaného průběhu incize, antibiotika, kortikoidy, infuze (kritických 24 hodin)

Antibiotika:

1. Amoxicilin,
2. Aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz,
   Cefalosporiny II.generace,

3. Makrolidy a Co-trimoxazol v případě alergie

Akutní subglotická laryngitida (Pseudokrup)

virový zánět v nejužší části HCD u dětí spojený se stupňující se inspirační dušností

intenzívní péče, kortikoidy, mukolytika, dostatek tekutin, ataraktika, úprava mikroklimatu, lokální antimikrobiální terapie

Komplikace: bronchopneumonie

Akutní zánět středního ucha

zánět sliznice středoušní dutiny a Eustachovy trubice

Antibiotika:

1. Amoxicilin,
2. Aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz,
   Cefalosporiny II.generace,

3. Makrolidy a Co-trimoxazol v případě alergie

Chronická bronchitis a CHOPN

Patogeneza: neutrofilní zánět v dýchacích cestách a plicním parenchymu - je vždy multifaktoriálního původu, v zásadě nejde o infekční onemocnění, infekce (obvykle virová) může spolupůsobit při vzniku nemoci.

Infekce je však asi z 50% spouštěcím momentem excerbace a podílí se na její symptomatologii. V různé směsi se uplatňují *Str. pneumoniae, H. influenzae a M. catarrhalis,* jiné patogeny méně podle okolností.

Podání antibiotik má smysl jen v akutní excerbaci, jsou-li splněna příslušná kritéria (zhoršení dušnosti, zmnožení sputa, purulence sputa) příp. zánětlivý KO

V těžké exacerbaci má správné antibiotikum život zachraňující význam

Antibiotika:

1. Amoxicilin,
2. Aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz, Cefalosporiny II.generace,
3. Makrolidy, Co-trimoxazol, Chinolony

Pneumonie

Akutní respirační onemocnění, postihující alveoly, respirační bronchioly a plicní intersticium

V ČR ročně hlášeno 80-150 000 případů
Mortalita v ČR: 29,6/100 000 obyvatel
Ročně 13 000 hospitalizací pro pneumonii

Mortalita ambulantně léčených 5%
Mortalita u hospitalizovaných až 25%

V celosvětovém měřítku jsou pneumonie na 3. místě ze všech příčin úmrtí a na 1. místě ze všech infekčních onemocnění

(Farmakoterapie vnitřních nemocí, J. Marek a kol. 2005)

Pneumonie - diagnostika

1. klinický obraz - bolesti svalů, kloubů, slabost, horečka,
   kašel, bolesti na hrudníku, dušnost

2. fyzikální nález – trubicové dýchání, přízvučné chrůpky,
   pleurální třecí šelest,
   u atypických pneumonií – minimální nález

3. laboratorní známky – FW, KO + diferenciál., CRP

4. rtg nález

5. mikrobiologická dg. - kultivace sputa, BALu, krve
   - detekce antigenů - *S. pneumoniae*, legionely
   - průkaz protilátek – chlamydie, mykoplasmata,
     legionely

Pneumonie – dělení

Komunitní pneumonie - community-acquired pneumonia (CAP)

Často primárně zdraví lidé, imunitní odpověď standardní, klinický obraz má výpovědní hodnotu → u části nemocných lze odhadnout etiologii.

Nozokomiální pneumonie- Health care-associated pneumonia (HAP)

Vždy primárně nemocní lidé, často polymorbidní, což omezuje diagnostiku i terapii. Často nozokomiální patogeny, ne „atypické“.

Ventilátorová pneumonie ventilator-associated pneumonia (VAP)

+ pneumonie u tracheostomovaných

Otevřené dýchací cesty, často multirezistentní flora. Pneumonie vzniká snadno, ale lze ji diagnostikovat již v začátku. Snadná izolace agens.

Pneumonie u imunokompromitovaných (PIIC)

Často neobvyklé patogeny, současně nestandardní imunitní odpověď. *Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium tuberculosis ...*

Možnosti mikrobiologické diagnostiky pneumonií

- Odebrat materiál k mikroskopickému vyšetření (sputum, TA, ne jen výtěr z krku a nosu) a ke kultivaci
- Odebrat krev na hemokultivaci (nejméně 2-3 HK)
- Odebrat krev pro serologické vyšetření na atypické pneumonie
- Odebrat moč pro stanovení Ag v moči (pneumokokový a legionelový Ag)

Pozor! sputum, TA i krev nechat v pokojové teplotě, nechladit v ledničce!!!

Komunitní pneumonie - nejčastější původci

Typické:

S vyšší četností:
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae

S nižší četností:
Moraxella (B) catarrhalis
Staphylococcus aureus
Klebsiella pneumoniae
jiné enterobakterie

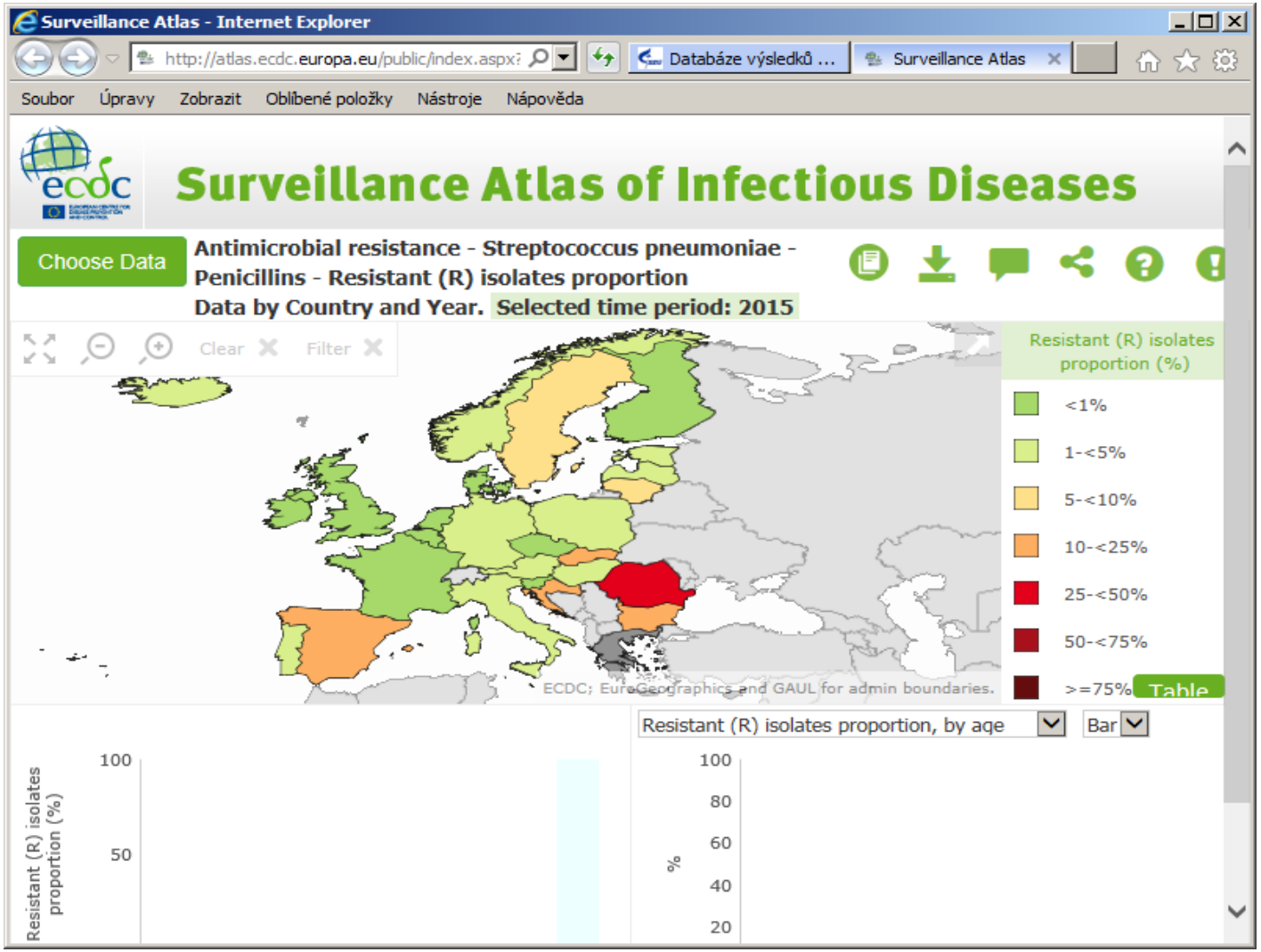
Atypické:

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydia psittaci
Mycoplasma pneumoniae
Legionella sp.

Pozor! Až u 50% pneumonií není etiologické agens zjištěno!!!

Streptococcus pneumoniae a penicilin

ČR: 2015 R:0%



Příčiny CAP v Evropě

Patogen	Ambulantní péče	Hospitalizace	JIP
S. pneumoniae	**19,3**	25,9	**21,7**
M. pneumoniae	**11,1**	7,5	2,0
C. pneumoniae	8,0	7,0	-
viry	**11,7**	0,9	5,1
H. influenzae	3,3	4,0	5,1
Legionella spp.	1,9	4,9	7,9
C. psittaci	1,5	1,9	1,3
M. catarrhalis	0,5	2,5	-
enterobakterie	0,4	2,7	7,5
S. aureus	0,2	1,4	7,6
jiný patogen	2,5	3,0	7,6
neznámé agens	**49,8**	**43,8**	**41,5**

Woodhead M.: Eur Respir J, 2002; 20(S36): 20-27

Standardy pro antibiotickou léčbu CAP

USA (ATS/IDSA, 2007)

– makrolid nebo doxycyklin

– v případě rizika DRSP (drug-resistent *Streptococcus pneumoniae*) respirační fluorochinolony nebo vysoce dávkovaný amoxicilin nebo kombinovaný aminopenicilin v kombinaci s makrolidem

UK (BTS, 2004)

– amoxicilin 3 x 1 g, makrolidy (klaritromycin)

Empirická ambulantní léčba komunitní pneumonie v ČR podle posledních zahraničních konsenzů

- Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých
(Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, Společnost infekčního lékařství ČLS JEP)
- Doporučené postupy (vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR) http://www.cls.cz/dalsi-odborne- projekty

Nerizikoví nemocní:

amoxicilin (3-4,5g/den), makrolidy(1-2x 500mg/den), doxycyklin(200 mg/den) nebo cefalosporiny II. generace, alternativně respirační fluorochinolony

Starší nemocní a/nebo s komorbiditou:

kombinace beta-laktam + makrolid

respirační fluorochinolony

Pneumonie nozokomiální

- vznik – primární – aspirací nebo inhalací z horních cest dýchacích

  sekundární – metastaticky při bakteriemii

- zdroj – exogenní – mikrobiální flóra personálu nebo jiných pacientů

  endogenní – vlastní flóra horních cest dýchacích, GIT

Nozokomiální pneumonie - často spjaty s intubací a umělou plicní ventilací.
Následek – prodloužená doba hospitalizace a vysoká mortalita.
Důležité – základní onemocnění, imunosuprese, chronická plicní nemoc, obezita, malnutrice, kouření.

Pneumonie nozokomiální - etiologická agens

- časná pneumonie – obdobné spektrum bakterií jako u komunitních pneumonií

- pozdní pneumonie – enterobakterie, *Staphylococcus aureus,* *Pseudomonas aeruginosa* a jiné nefermentující tyčinky legionely

pacienti v bezvědomí a po aspiraci: + anaeroby

pacienti s výraznou imunosupresí:
+ kvasinky, vláknité houby,, mykobakterie, *Pneumocystis jirovecii*

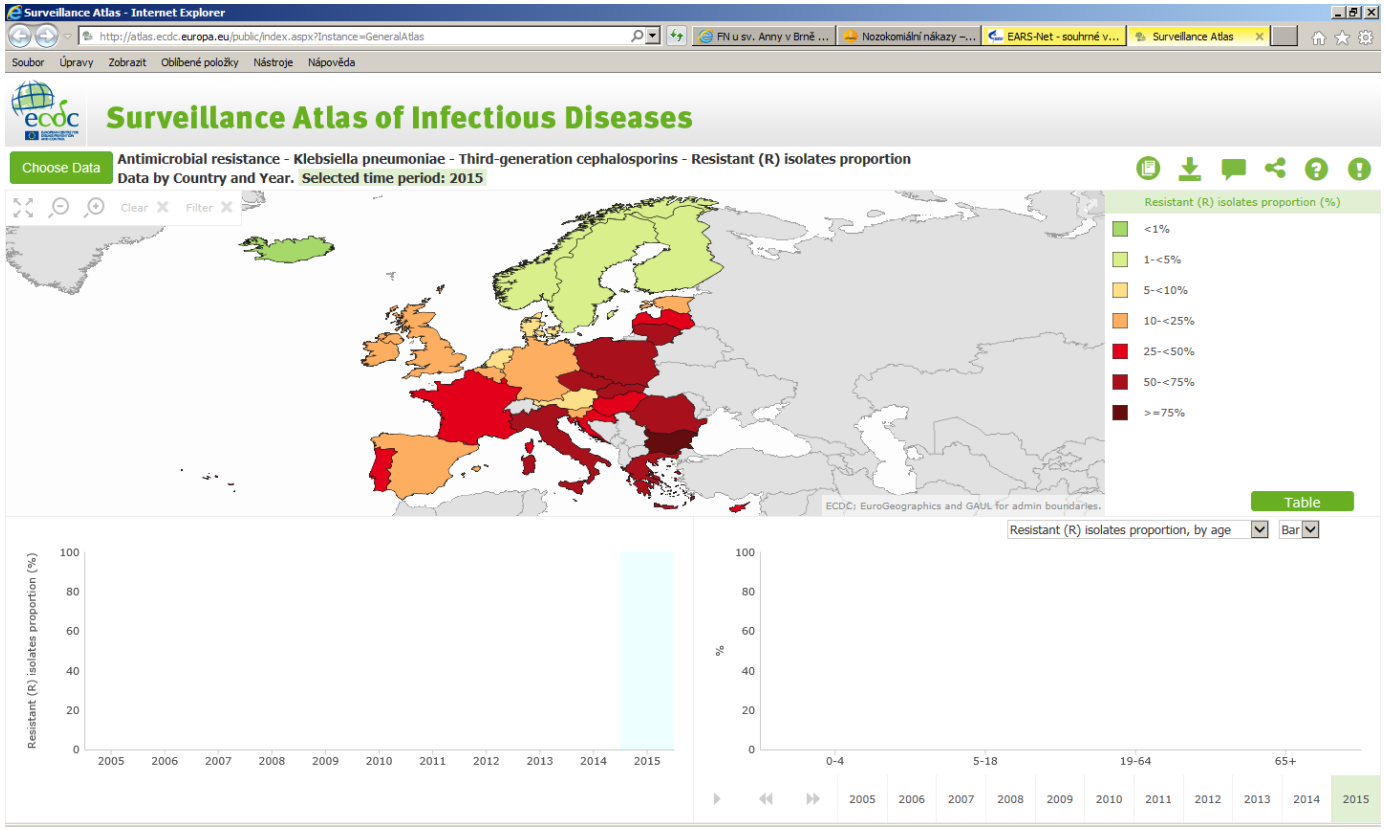
Pneumonie nozokomiální - terapie

- běžná flóra : aminopeniciliny s inh. betalak., cefalosporiny 2. a 3. gen
  +/- aminoglykosidy nebo fluorochinolony
- pseudomonádová etiologie: antipseudomonádové betalaktamy
(piperacilin/tazobactam, ceftazidim, cefoperazon,
imipenem, meropenem)
  +/- aminoglykosidy, fluorochinolony
- legionelová et. : makrolidy, fluorochinolony+rifampicin
- anaerobní et. : metronidazol, clindamycin, aminoPNC/inh
  karbapenemy
  + aminoglykosidy nebo fluorochinolony
- mykotická etiologie: systémová antimykotika –
  fluconazol, itraconazol, voriconazol, amfotericin
- *Pneumocystis jirovecii* - cotrimoxazol

příp. virostatika, antituberkulotika

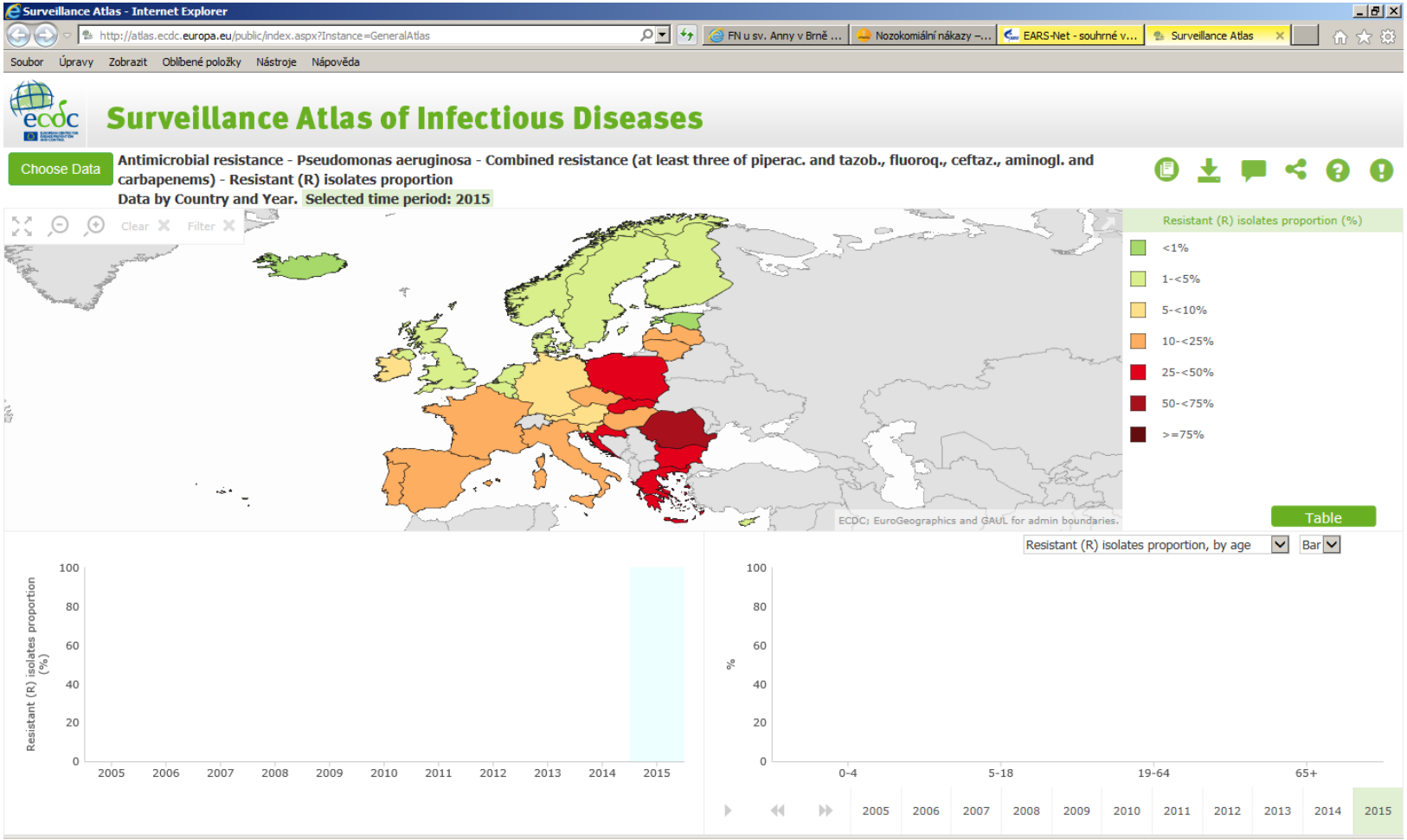
Klebsiella pneumoniae a CEF III

2015 54,1%



Pseudomonas aeruginosa

ČR 2015 kombinovaná rezistence PIP/TAZO, CEF III, FQ, AG, KP 19 %



Základní peniciliny - indikace:

Konsensus používání antibiotik I.

Penicilinová (betalaktamová) antibiotika.

HOZA J., JINDRÁK V., MAREŠOVÁ V., NYČ O., SECHSER T., SUCHOPÁR J., ŠVIHOVEC J., URBÁŠKOVÁ P.

Subkomise pro antibiotickou politiku Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP

Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcív primární péči.

Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Antibakteriální léky doporučené u empirické ambulantní léčby komunitní pneumonie podle posledních zahraničních konsenzů

Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých

(Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, Společnost infekčního lékařství ČLS JEP)