

# **Základy antimikrobiální terapie 3**

## **Peniciliny, infekce dýchacích cest**

**18. 3. 2019**

**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

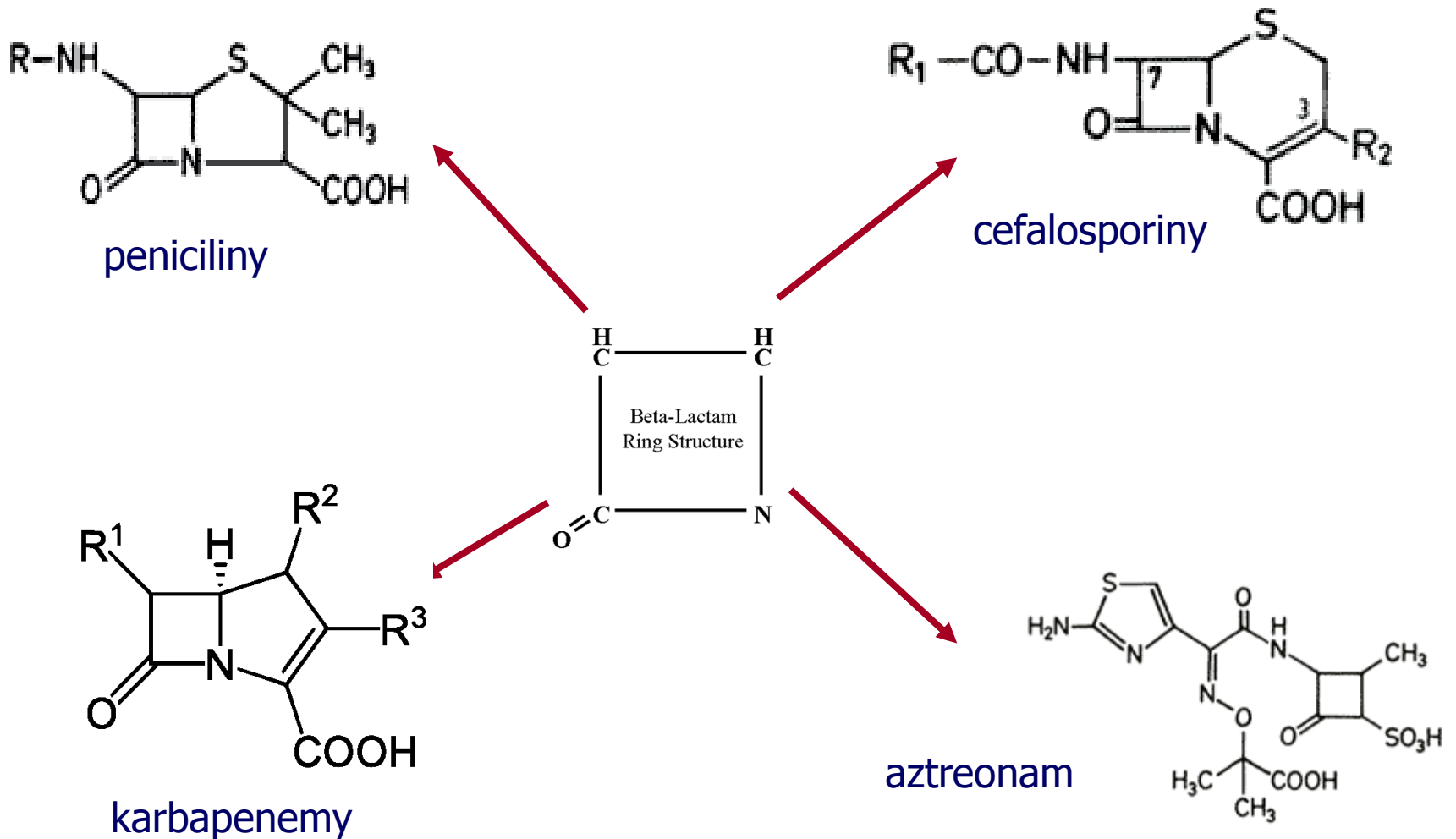
B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

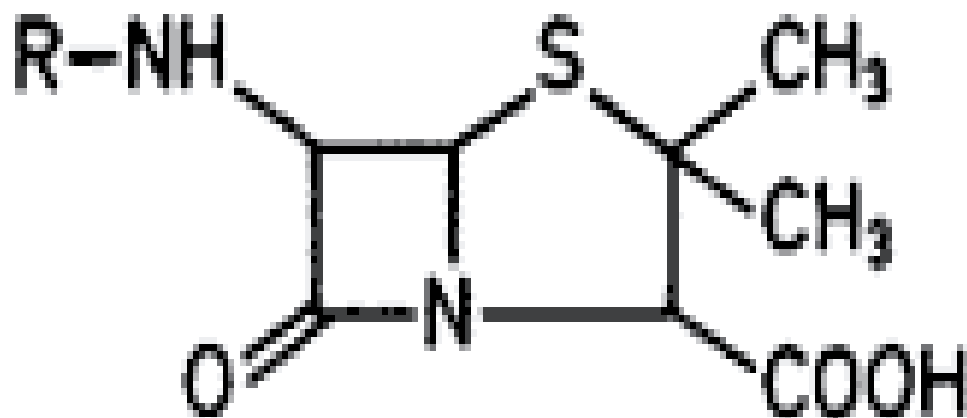
D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

# Beta-laktamová ATB



# Peniciliny

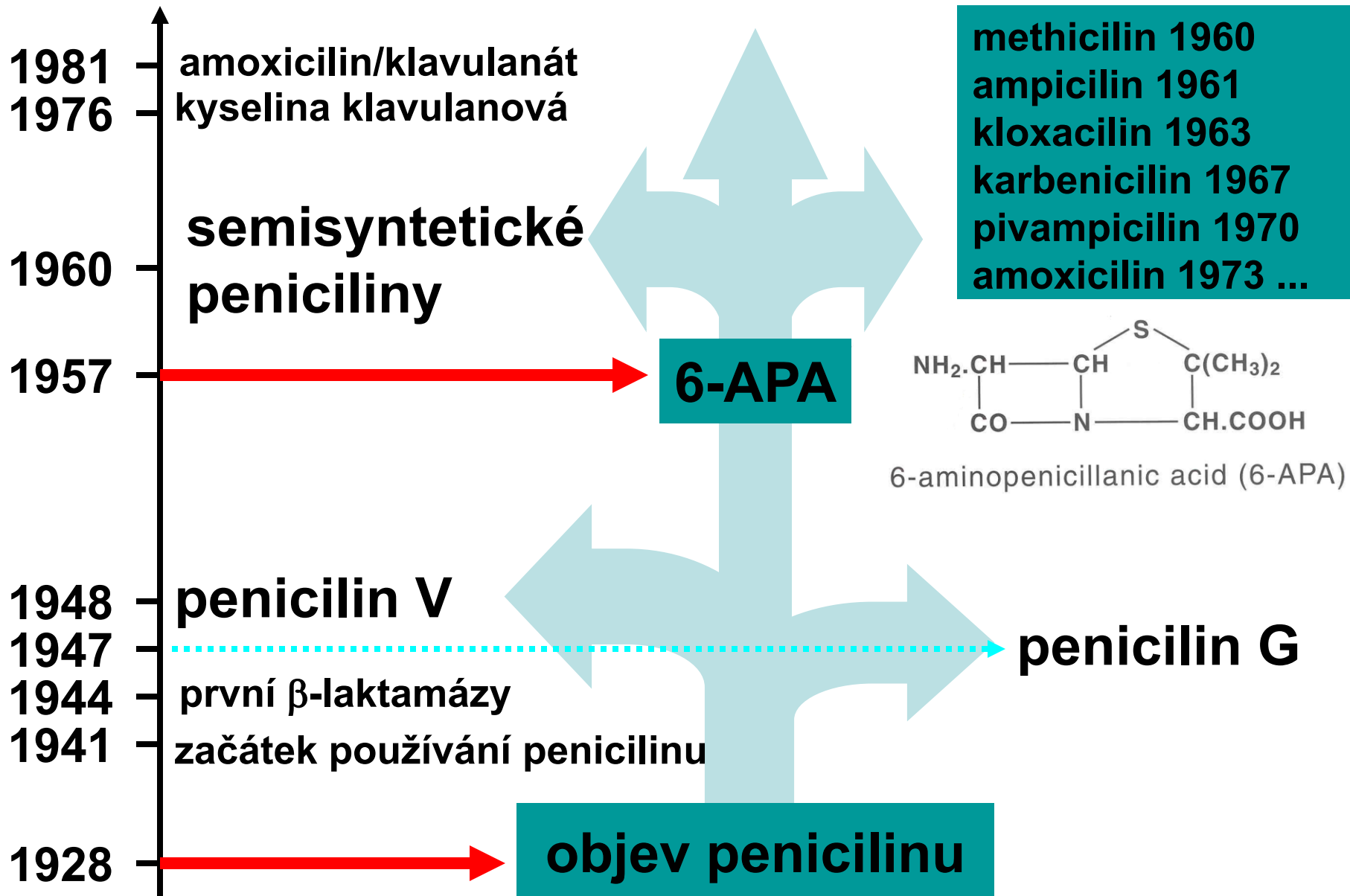


Betalaktamová ATB, původně produkty hub- *Penicillium notatum*

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

U penicilinů je spojen thiazolidinovým pětičlenným kruhem

# Od objevu penicilinu ...



# 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 PBP. Český překlad (proteiny vázající penicilin) se běžně nepoužívá.

**Cílem zásahu betalaktamových antibiotik u bakterií jsou proteiny PBP (penicillin 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**

# 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 absorpci, 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**

# Farmakodynamika

= účinek léku na cílovou tkáň

Parametry:      MIC – minimal inhibitory concentration  
                      MBC – minimal bactericidal concentration  
                      PAE – post-antibiotic effect

Stav bakteriální populace:

dynamická x stacionární fáze růstu

denzita: efekt inokula

biofilm

SCV (small colony variants)

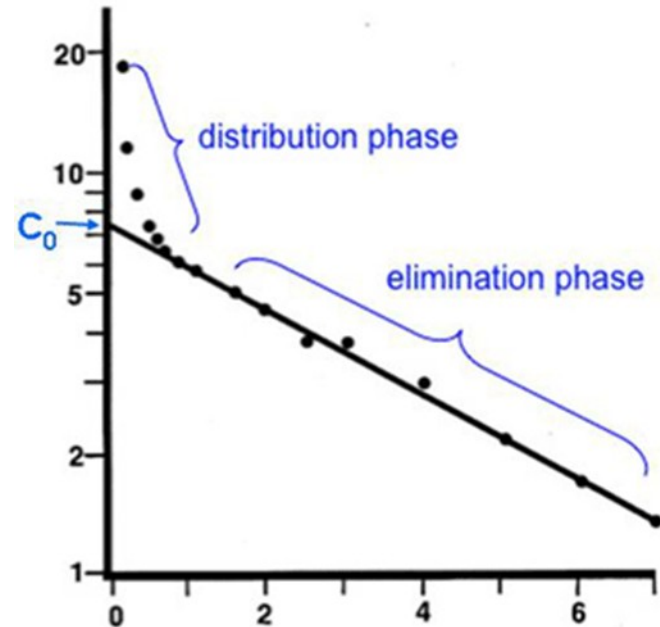
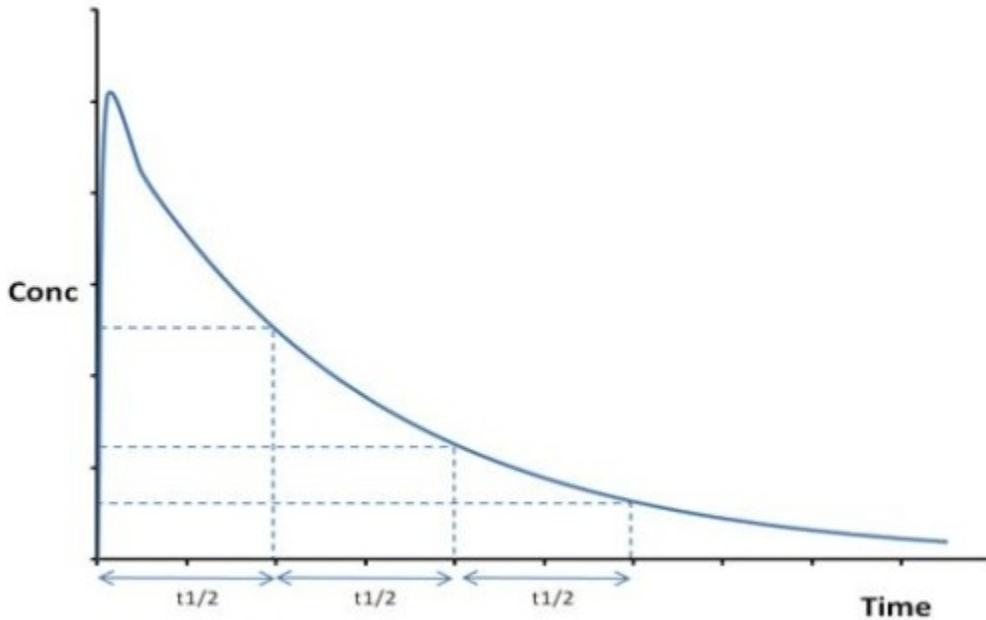
tvorba toxinů, tvorba spór



# Farmakokinetika

= pohyb léku v organismu

Průběh sérových hladin, biologický poločas



Podávání penicilinů a cefalosporinů (není PAE)

**biologický poločas** (tj. doba, potřebná k tomu, aby koncentrace léku v krvi poklesla na polovinu výchozí úrovně

30 min á 4 hodiny

1 hod á 6 hodin

1,5 hod á 8 hodin

# Vazba na bílkoviny

**Nízká** (20-50 %): aminoglykosidy, **penicilin**, vankomycin, ...

**Vysoká** (□ 80 %): ceftriaxon, azitromycin, doxycyklin, ...

obvykle zpomaluje distribuci, a také vylučování → delší biologický poločas

Obvykle se měří celková koncentrace léku, ale **účinnost závisí na velikosti volné frakce!**

# Distribuční objem antibiotik ( $V_d$ )

Je definován jako zdánlivý objem, v němž by při rovnoměrném rozptýlení dosahoval podaný lék stejné koncentrace jako v plasmě.

- **malý  $V_d$** , tj do 0,3l/kg – většina léku zůstává v krevním řečišti a intracelulární tekutině a do tkání proniká jen omezeně, v závislosti na jejich prokrvení (**beta-laktamy, aminoglykosidy, peptidová ATB**)
- **$V_d$  do 0,6l/kg**, tj objem celkové tělesné vody, koncentrace léku v krvi a ve tkáních jsou přibližně stejné (**doxycyklin, chloramfenikol, metronidazol**)
- **$V_d$  je větší než 1l/kg** znamená, že lék se kumuluje ve tkáních a jeho tkáňové koncentrace převyšují hladiny utvořené v plasmě (**fluorochinolony, azitromycin, rifampicin**)

# 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**

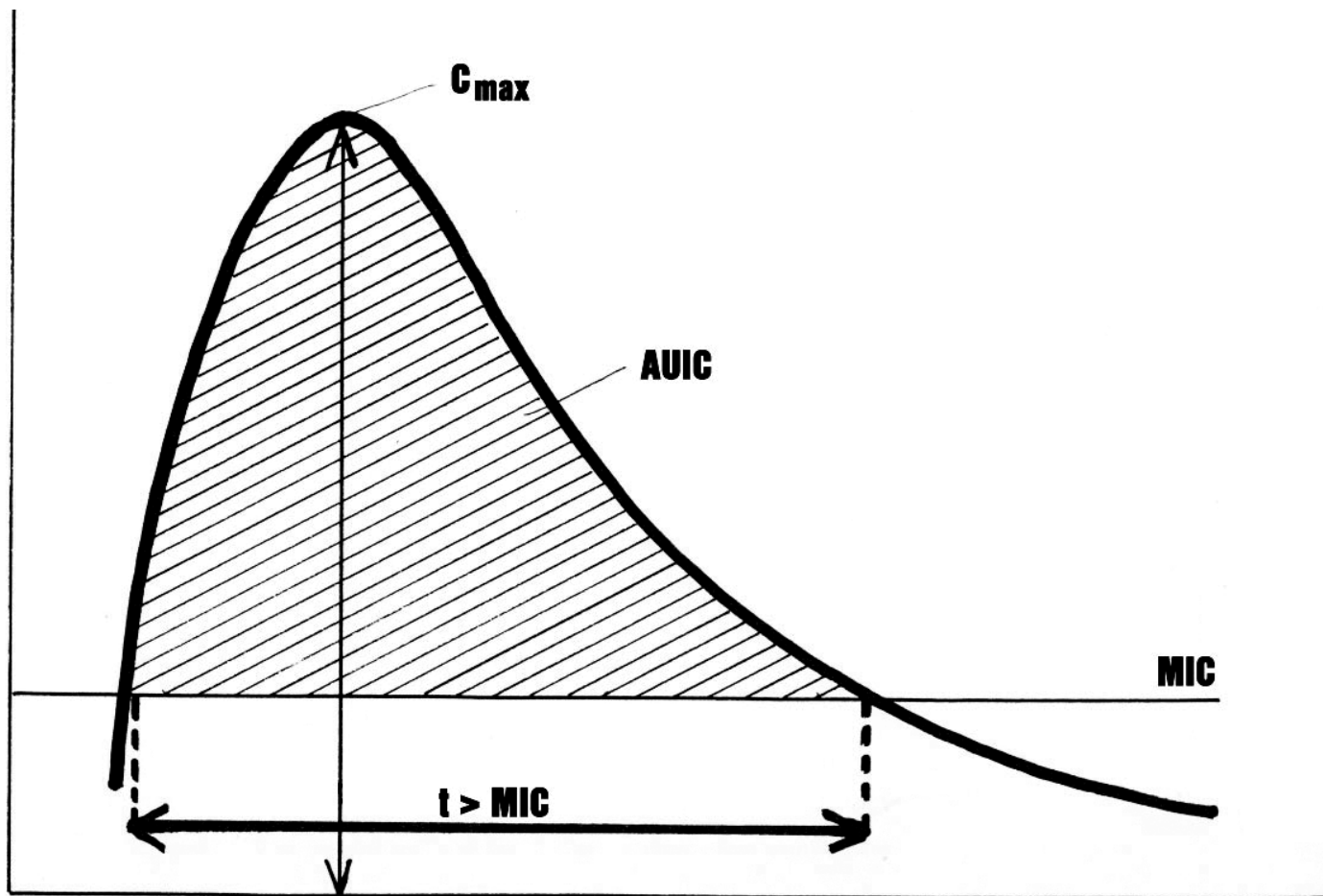
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC** pro daný patogen po asi **40% dávkového intervalu (čas nad MIC  $\geq 40\%$  u penicilinů a  $\geq 50\%$  u cefalosporinů)**

Proto je možno **zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu**

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

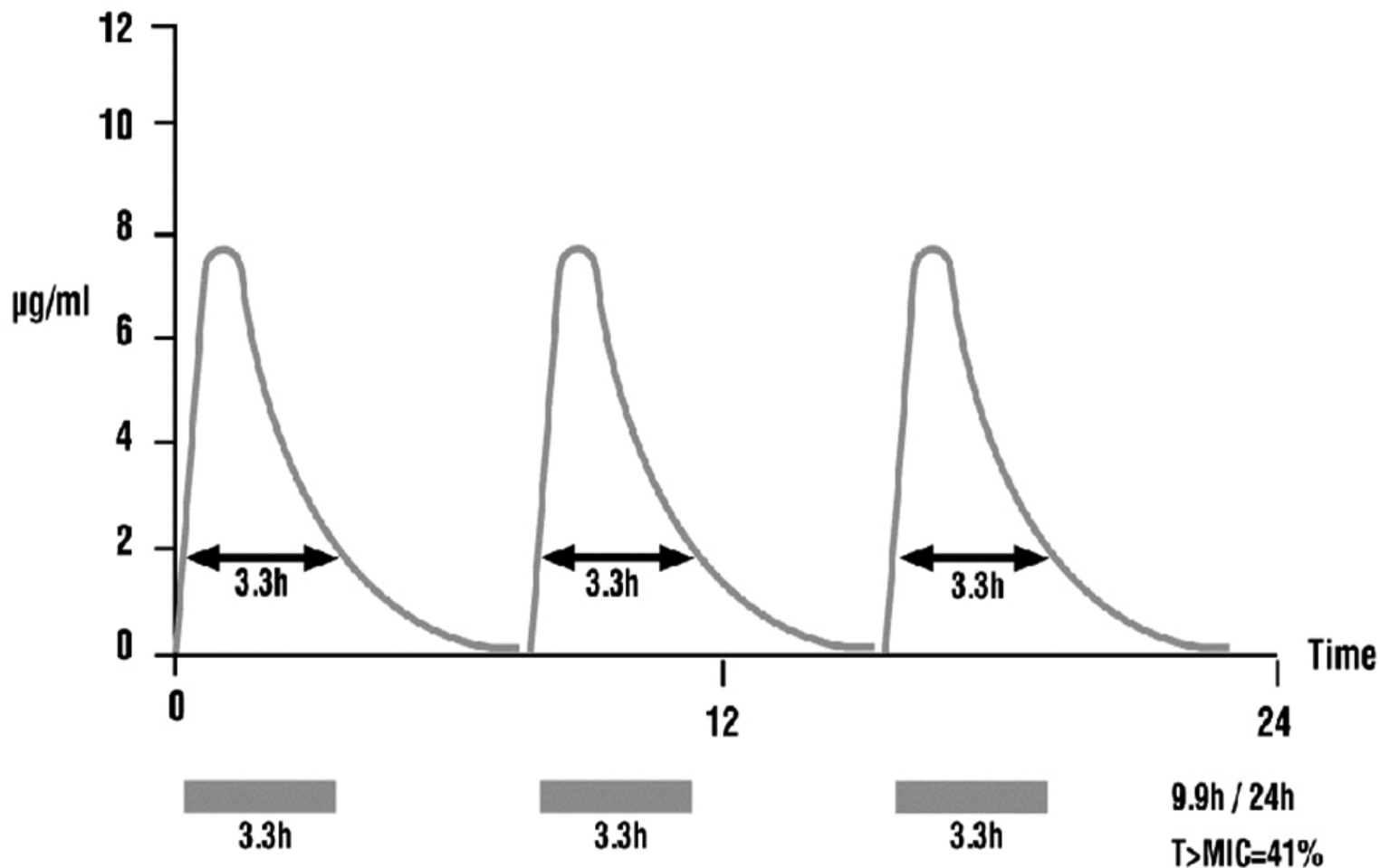
U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC)**. Tento parametr se označuje „**t > MIC**“.

Ostatní veličiny znázorněné na obrázku ( $C_{max}$ , AUIC) jsou významné u jiných skupin antibiotik



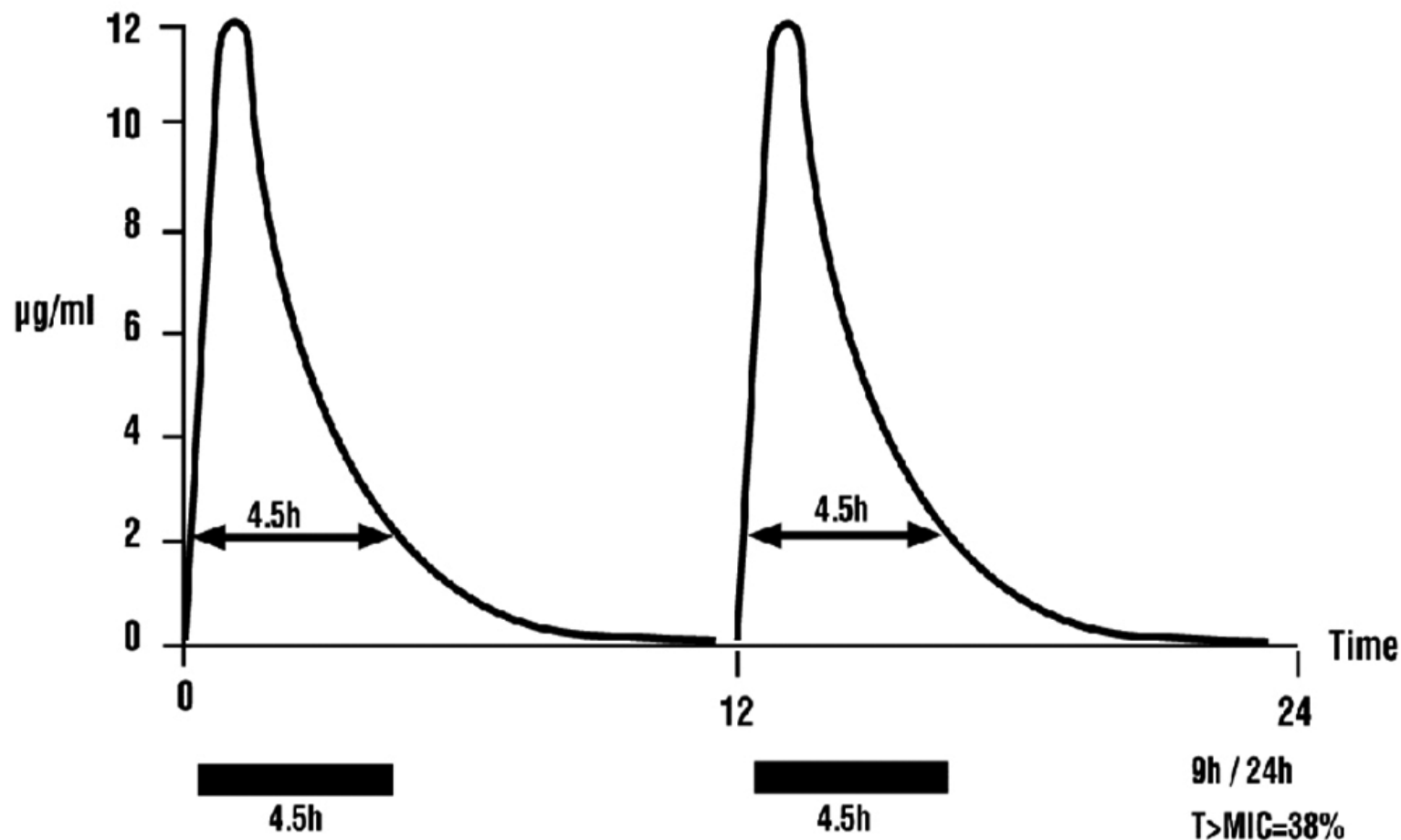
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **3x 625 mg p. o.**

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**. Přestože celkové množství antibiotika podaného za 24 hodin je vyšší než v předchozím příkladě, účinnost 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  
acidostabilní

G-PEN  
V-PEN

**Protistafylokokové**

OXA

**Rozšíř.spektrum**

aminoPEN  
protipseudomonádové

AMP  
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. Dávkování 1 - 30 MIU. Při maximálním dávkování (až 60-80 MIU) je potřeba počítat se značným přívodem K do organismu!

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

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

## Acidostabilní (p.o.)

Množství ATB v tabletách nebo suspenzi se udává různě, v gramech nebo IU.

Platí: 250mg PNC V=400000 IU PNC (v tbl.) 1g PNC V=1 MIU PNC vstřebaného do krve

**Fenoxymethylpenicilin (V-penicilin)** (4 - 6 h...8 h) DD: 3-4,5 MIU/den

**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

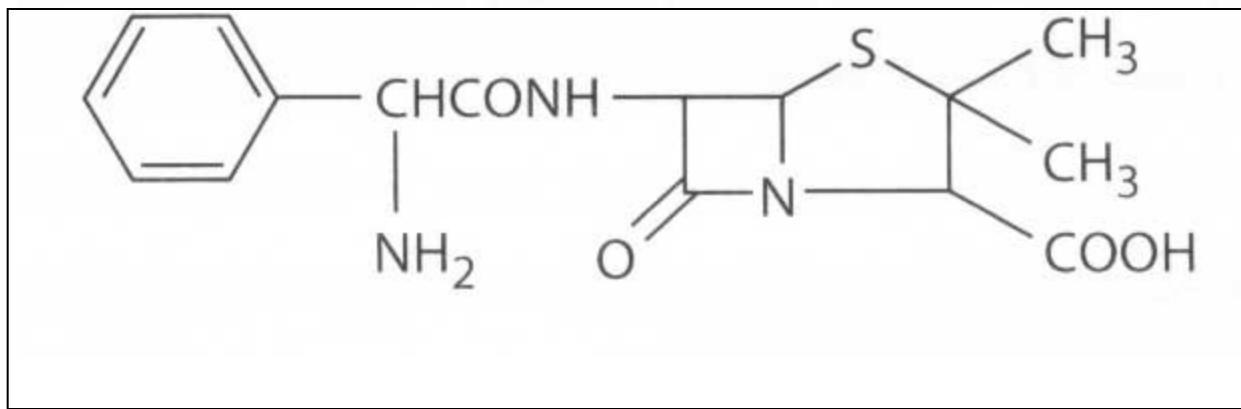
acidostabilní (odolný vůči ↓ pH), takže jej lze aplikovat i.v. i per os, ale vstřebává se pouze 30-60% (po jídle méně), proto **dnes jen v i.v. formě**, vyluč. močí 70-80% , 20% žlučí, 10% metabol. v játrech

Po i.v. dosahuje max. sérové koncentrace ( C max) za 30 min, biologický poločas cca 1 hod, takže lze podávat po 6 hod

Veliká terapeutická šíře:

obvyklé dávkování 1-2g á 4-6 hod

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



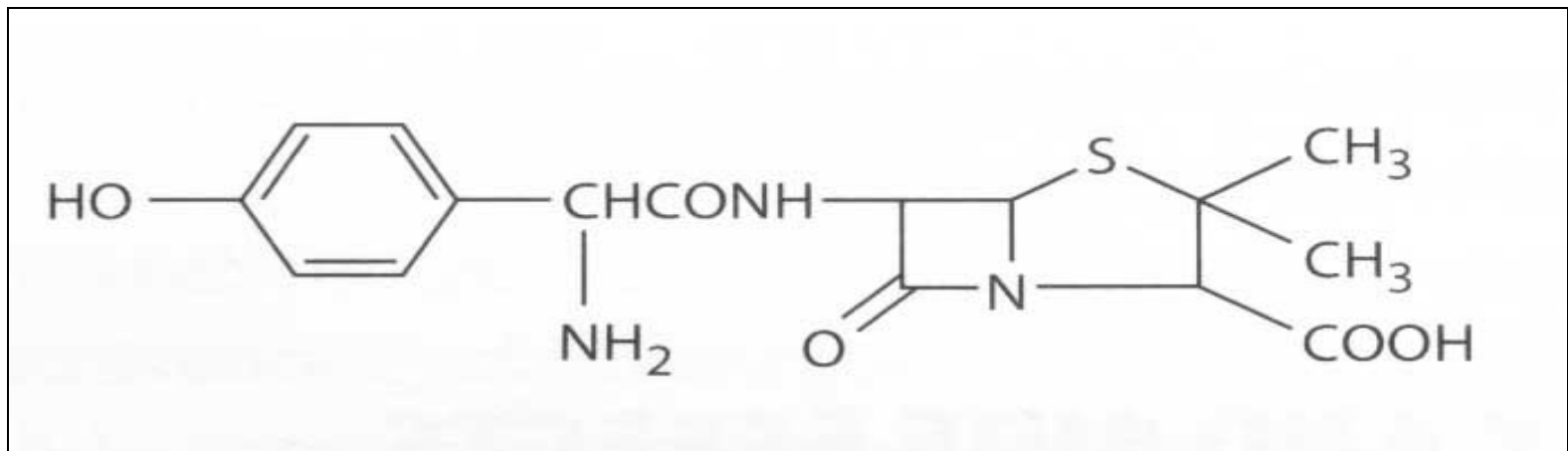
# Amoxicilin (p-hydroxy-AMP)

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:  $\approx$  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 peptidoglykanu). **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

# $\beta$ -laktamázy

---

= představují nejrozšířenější způsob ochrany bakterií proti beta-laktamům  
zákl. peniciliny + aminopeniciliny: snadná destrukce různými druhy  $\beta$ -laktamáz

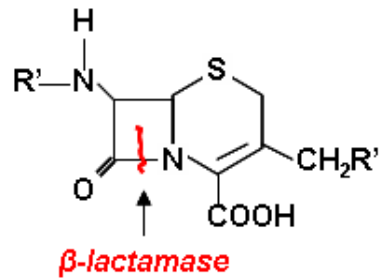
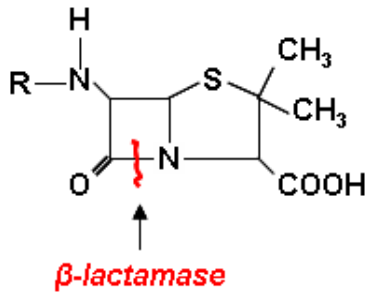
$\beta$ -laktamázy konstitutivní:

*Serratia, Citrobacter, Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter*

$\beta$ -laktamázy získané:

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

# Beta-laktamázy



BETA-LACTAMASES AMBLER CLASSIFICATION			
CLASS A	CLASS B	CLASS C	CLASS D
PC	IMP	<b>AmpC</b>	OXA-1, 10
SHV-1, TEM 1-3	<b>VIM</b>	CMY	OXA 11, 15
<b>SHV &gt;1</b>	KHM	ATC	OXA 23/27
<b>TEM &gt;2</b>	SFM	DHA	OXA 24/40
<b>CTX-M</b>	GIM	ACC	<b>OXA 48</b>
PER	SIM	FOX	OXA 51/66/69
VEB	<b>NDM</b>		<b>OXA 58</b>
IMI	AIM		OXA 143
SME	DIM		ESBL
NMC	BEL		<b>CARBAPENEMASES</b>
IND			<b>Metallo-β-Lactamases (MBLs)</b>
<b>KPC</b>			
GES			
BIC			

Modified from M Akova

## Třídění podle Amblera

Třída A	serinové beta-laktamázy	PENs <sup>a</sup> , CEFs 1.gen
Třída B	metalo-beta-laktamázy (Zn <sup>2+</sup> )	PENs, CEFs, CRBs
Třída C	serinové beta-laktamázy	PENs <sup>a</sup> , CEFs 1.-3. gen
Třída D	serinové beta-laktamázy	PENs, CEFs 1.gen

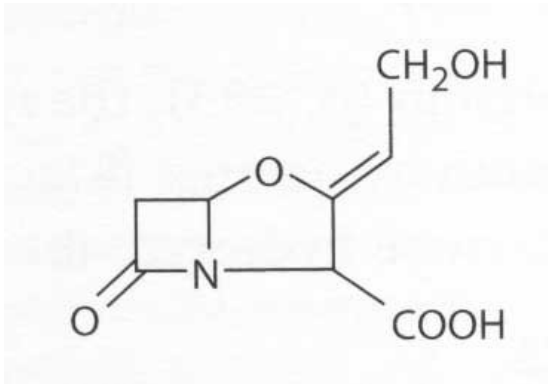
PENs<sup>a</sup> - peniciliny mimo oxacilin, CEFs – cefalosporiny, CRBs – karbapenemy

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

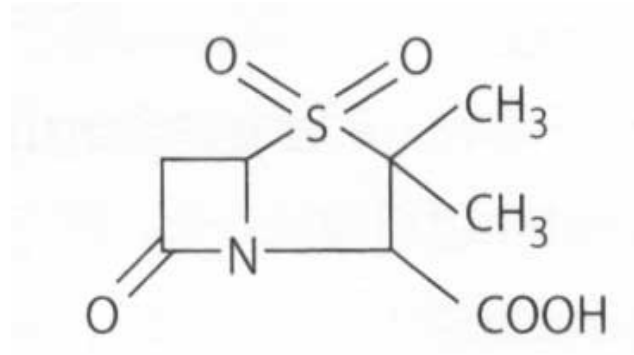
ESBL – extended spectrum beta-lactamases  
 karbapenemázy (carbapenemases)

PENs, CEFs  
 PENs, CEFs, CRBs

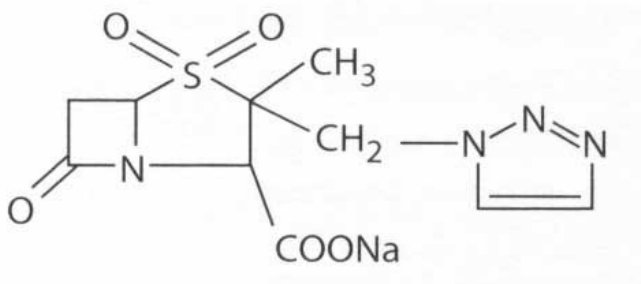
# Inhibitory $\beta$ -laktamáz



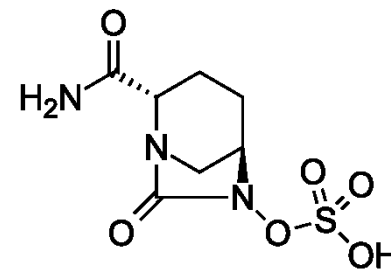
**kyselina klavulanová**



**sulbaktam**



**tazobaktam**



**avibaktam**

# Významné bakterie s častou produkcí $\beta$ - 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

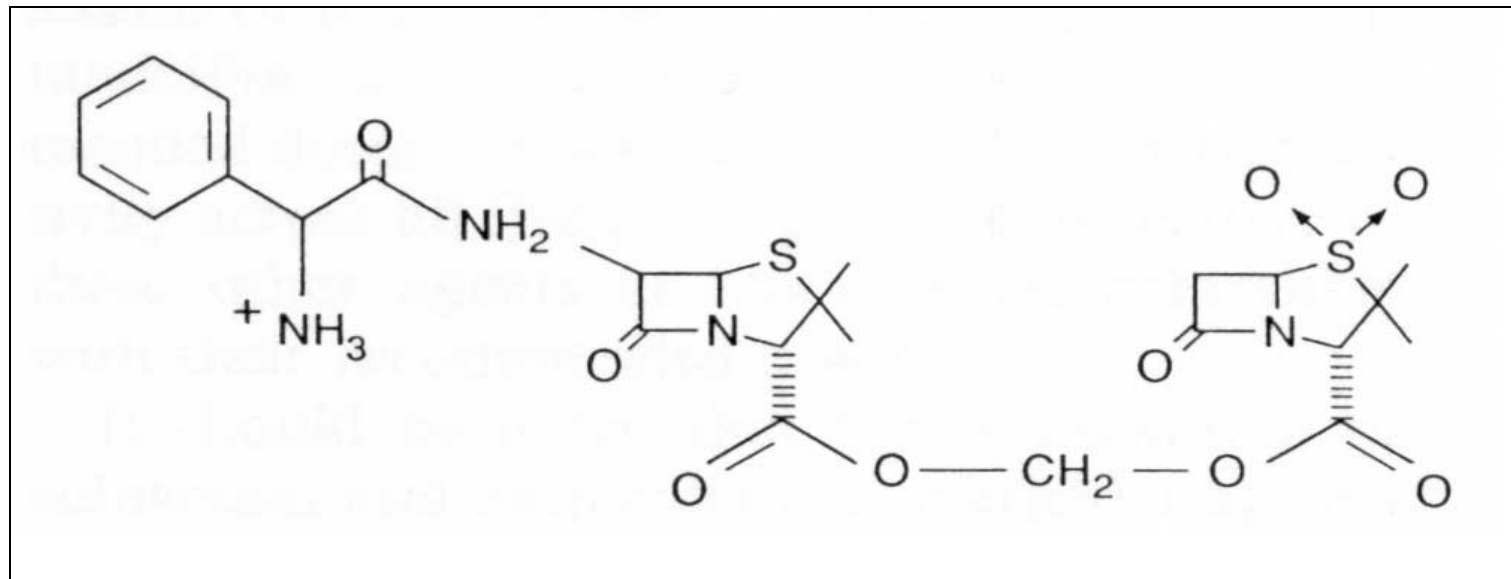


# Ampicilin + sulbaktam

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

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.

# Režimy při orální léčbě

	<b>Dopor. režim</b>	<b>Dávka ATB</b>	<b>ATB/den</b>
<b>AMO</b> (referenční)	<b>3x 500 mg</b>	<b>3x 500 mg</b>	<b>1.500 mg</b>
<b>AMO/CLA</b>	<b>3x 375 mg</b>	<b>3x 250 mg</b>	<b>750 mg</b>
	<b>3x 625 mg</b>	<b>3x 500 mg</b>	<b>1.500 mg</b>
	<b>2x 1 g</b>	<b>2x 875 mg</b>	<b>1.750 mg</b>
<b>AMP/SLB</b>	<b>2x 375 mg</b>	<b>2x 250 mg</b>	<b>500 mg</b>
	<b>2x (2x 375)</b>	<b>2x 500 mg</b>	<b>1.000 mg</b>

# 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.

interval podávání 4,5 g á 6-8 hod

vyluč. 80% močí, 20% žlučí

**Není odolný vůči většině 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*
- *Streptococcus 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 prakticky 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.



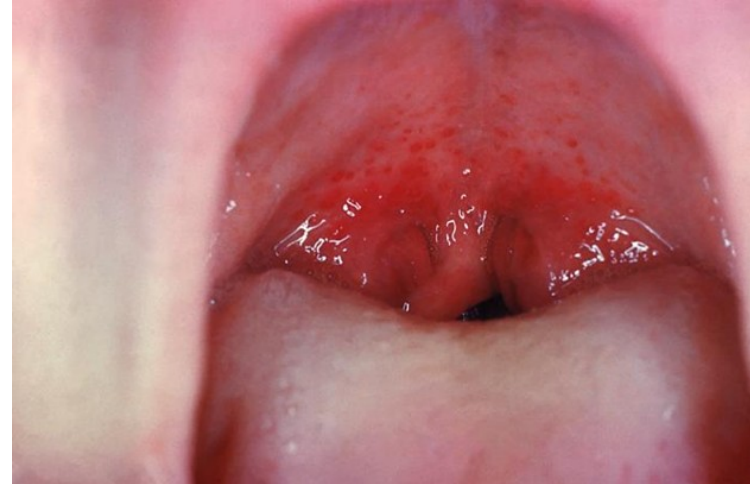
# Možnosti mikrobiologické diagnostiky pneumonií

- 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**
- **epiglottitis !**
- laryngitis, tracheitis
- bronchitis acuta (vs. AECCB)
- **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** - dekonescencia, 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**

intenzivní 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 exacerbace 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 exacerbaci**, 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 intersticiium

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 - charakteristika

typická

bakterie

atypická

viry, legionely, chlamydie,  
mykoplasmata

- vznik
- horečka
- kašel
- fyzikální nález
- rtg obraz

náhlý  
nad 40 °C, třesavka  
produktivní  
charakteristický  
infiltrace – odpovídá  
fyzikálnímu nálezu

pozvolnější  
pod 40 °C  
suchý, dráždivý  
nevýrazný  
rozsáhlejší

- FW
- leukocytóza
- diferenciální  
rozpočet

zvýšená  
nad 15000/mm<sup>3</sup>  
posun doleva

velmi zvýšená  
do 15000/mm<sup>3</sup>  
lymfocytóza

# 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*

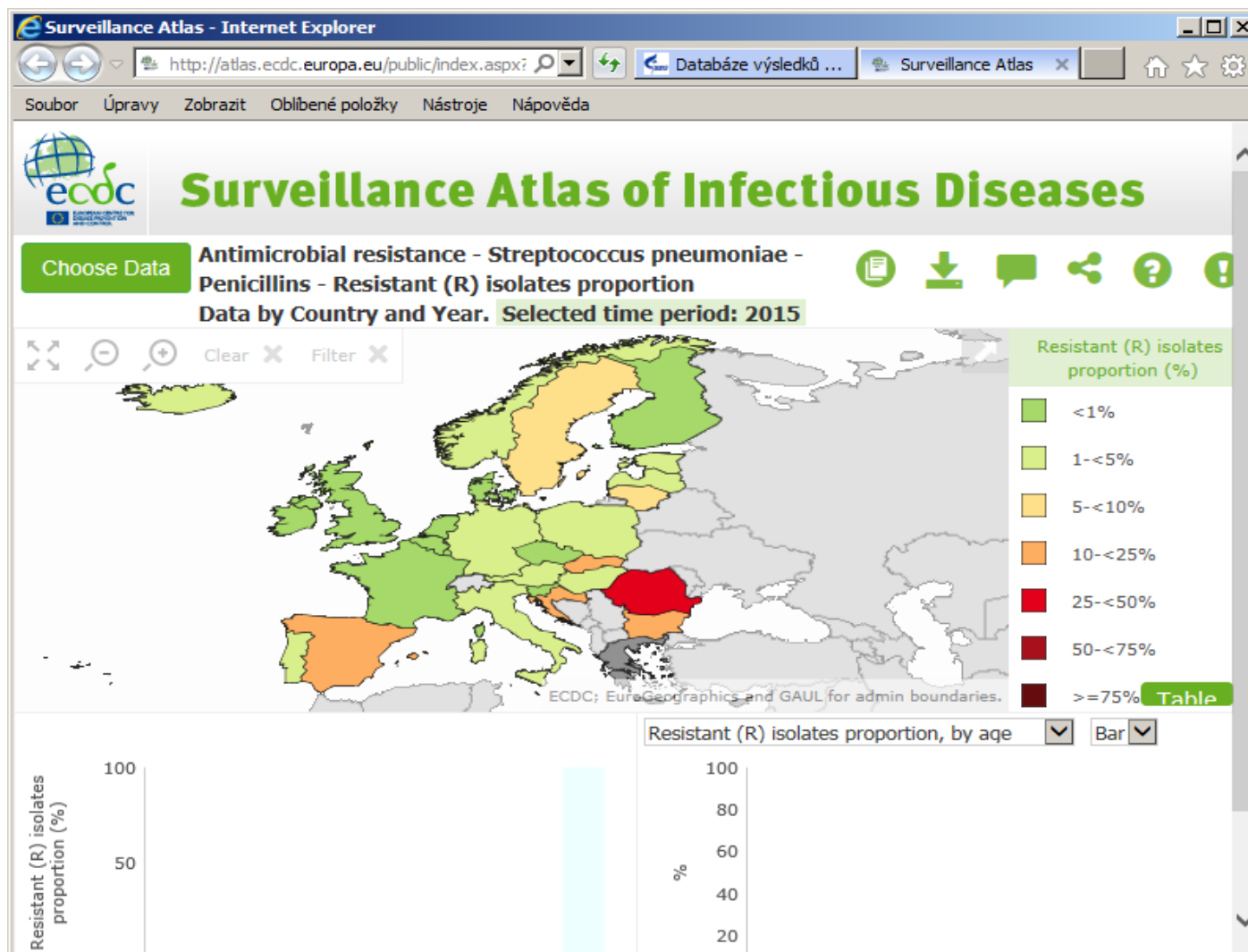
*Mycoplasma pneumoniae*

*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
<i>S. pneumoniae</i>	<b>19,3</b>	<b>25,9</b>	<b>21,7</b>
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	7,5	2,0
<i>C. pneumoniae</i>	8,0	7,0	-
viry	<b>11,7</b>	0,9	5,1
<i>H. influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>Legionella</i> spp.	1,9	4,9	7,9
<i>C. psittaci</i>	1,5	1,9	1,3
<i>M. catarrhalis</i>	0,5	2,5	-
enterobakterie	0,4	2,7	7,5
<i>S. aureus</i>	0,2	1,4	7,6
jiný patogen	2,5	3,0	7,6
<b>neznámé agens</b>	<b>49,8</b>	<b>43,8</b>	<b>41,5</b>

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

# Průnik antibiotik do plic

- a) ATB omezeně pronikající do plic:  $c_{\text{tkáně}} \approx 30-50 \% c_{\text{séra}}$   
Účinek úměrný působení intenzitě zánětu/exsudace. ↑dávkování  
**β-laktamy (vč. cefepim, CPR/SLB, PIP/TAZ, IMI, MER), VAN, COL**  
**AMG**: dtto + ↓účinek při poklesu pH
- b) ATB dobře pronikající do plic:  $c_{\text{tkáně}} \approx 50-100 \% c_{\text{séra}}$   
**tetracykliny, CMP**
- c) ATB transportovaná v leukocytech:  $c_{\text{tkáně}} > c_{\text{séra}}$   
Účinek závisí na leukocytární infiltraci  
**makrolidy**
- d) ATB se zvýšenou afinitou k plicní tkáni:  $c_{\text{tkáně}} > c_{\text{séra}}$   
↑hladiny v plicní tkáni, v bronchiálním sekretu i v alveolech  
**LNZ, FQ**  
Tato ATB jsou výhodnější pro léčbu pneumonie než pro léčbu sepse

# Standardy pro antibiotickou léčbu CAP

## USA (ATS/IDSA, 2007)

- makrolid nebo doxycyklin
- v případě rizika DRSP (drug-resistant *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>

## **Nerizikovní nemocní:**

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

## **Starší nemocní a/nebo s komorbiditou:**

kombinace beta-laktam + makrolid  
respirační fluoroquinolony

# 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 spjatý 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:

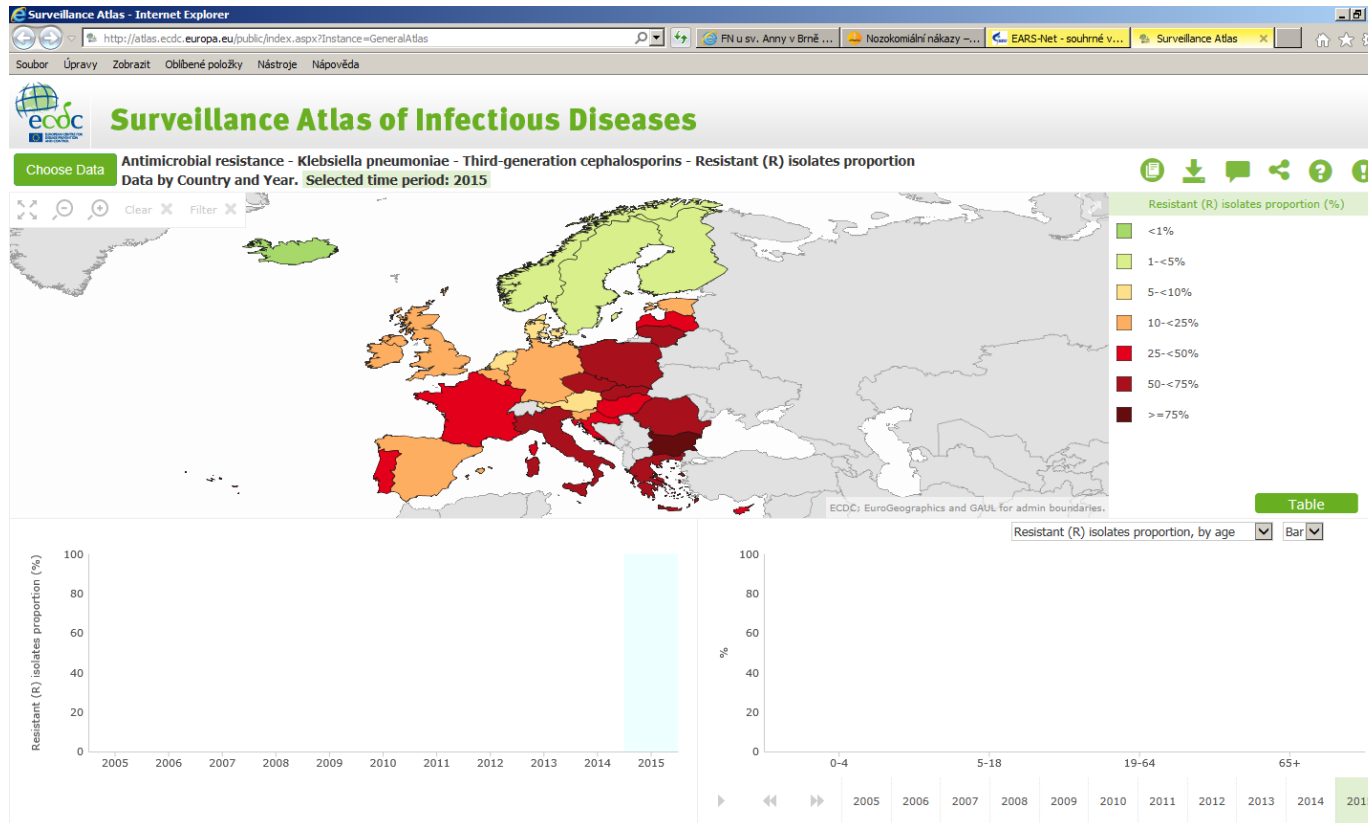
+ kvasinky, vláknité houby,,  
mykobakterie, *Pneumocystis jirovecii*

# 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

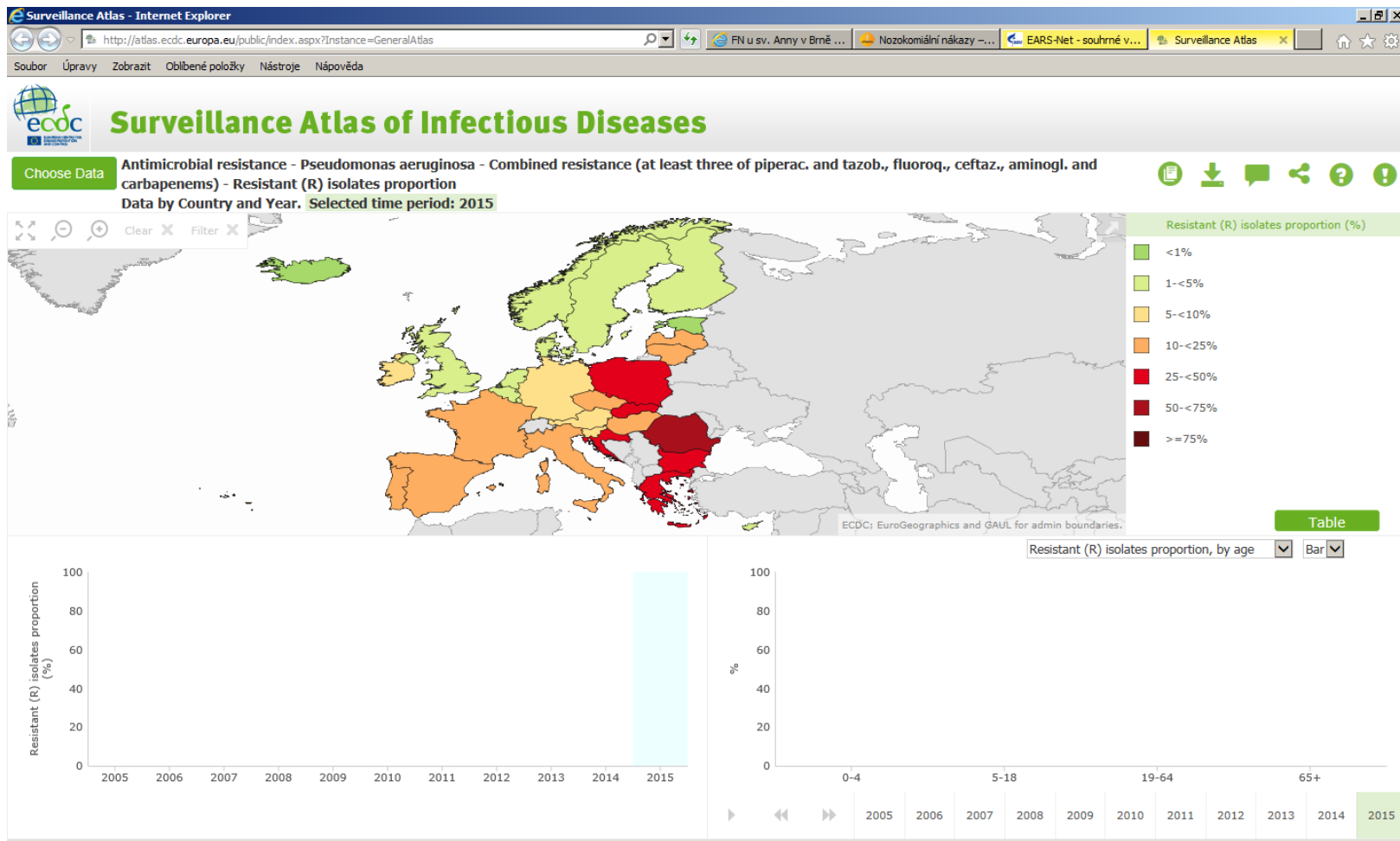
## 2015 54,1%





# *Pseudomonas aeruginosa*

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



---

## **Konsensus používání antibiotik I.**

### **Penicilinová (betalaktamová) antibiotika.**

HOŽA 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 infekcí 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)