

Základy antimikrobiální terapie 9

**Sulfonamidy, nitrofurantoin, kolistin,
nitroimidazoly**

**Infekce močových cest
Anaerobní infekce**

Renata Tejkalová

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

7. 5. 2019

Antibiotika-rozdělení

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)

beta-laktamy

glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

- inhibice syntézy kyseliny listové

sulfonamidy

trimetoprim

- nitroimidazoly

nitrofurantoin

E) ATB poškozující buněčnou membránu

kolistin

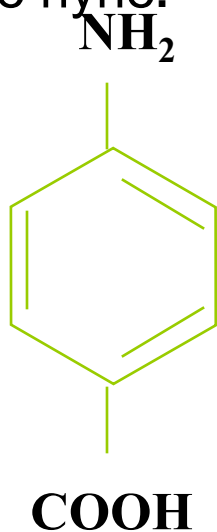
Sulfonamidy

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. Při zkoušce samotného chrysoidinu a sulfonamidu se zjistilo, že účinný byl pouze samotný sulfonamid, **Prontosil album** (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)**.

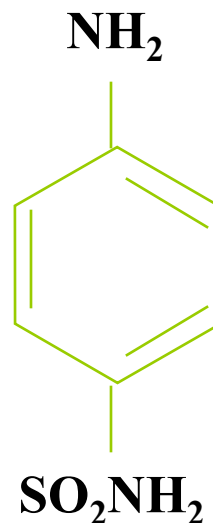
Princip účinku sulfonamidů

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
Sulfadimidin

Vysoce rozpustné
(pro uroinfekce)

Sulfafurazol

Málo rozpustné
(při průjmech)

Sulfaguanidin
Sulfasuccidin
Ftalylsulfathiazol

Dlouhodobě působící

Sulfametoxazol
Sulfadimetoxin
Sulfametoxidiazin

Pro speciální účely

Marfanil (lokálně)
Sulfasalazin

Praktické použití sulfonamidů

Původně citlivé byly streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomyceety, 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 **G + i G- 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., 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 krvetvorby – agranulocytóza, aplastická anemie

Pozor na kombinace s jinými léky!

Co-trimoxazol -závěr:

- infekce močových cest
- průjmová onemocnění
- tyfus, paratyfus
- lehčí pneumokokové a stafylokokové infekce
- pneumocystová pneumonie
(vč. profylaxe u HIV/AIDS)

Nitrofurany

- Baktericidní přípravky, užívané především v profylaxi a léčbě močových a gynekologických infekcí
- Mechanismus účinku spočívá v nespecifické inhibici bakteriálních enzymů
- Vznik rezistence vzácný

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

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- 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 triochemonády)
- Užití: per os i vaginálně
- Obvyklá dávka 600-1200 mg denně, ve 2-3 dávkách, možno kombinovat s lokální aplikací masti

Antibiotika-rozdělení

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)
 - beta-laktamy
 - glykopeptidy
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
 - (fluoro)chinolony
 - rifampicin
- C) ATB inhibující proteosyntézu
 - makrolidy (+ azalidy + ketolidy)
 - linkosamidy
 - tetracykliny
 - chloramfenikol
 - oxazolidinony
 - + aminoglykosidy
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) **ATB poškozující buněčnou membránu**
 - kolistin**

Polymyxiny

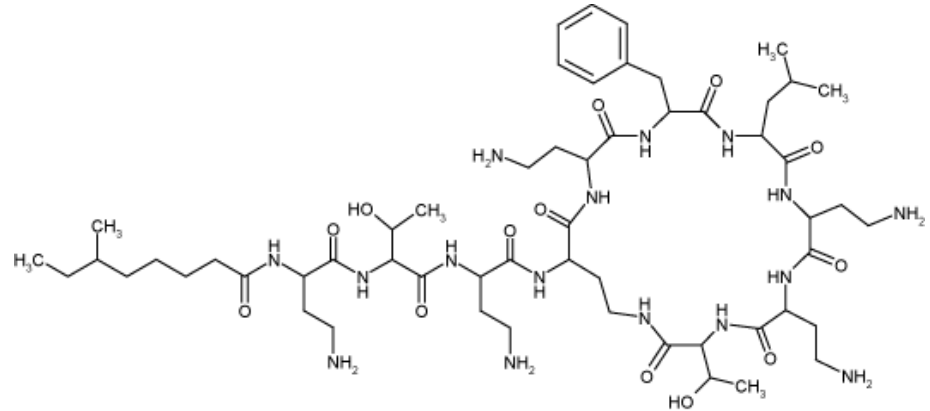
- **Polymyxin B** izolován 1947 z kmene *Bacillus polymyxa*
- **Kolistin** (kolistin sulfát, kolistin methansulfát) je Polymyxin E - v léčbě od 50.let
- Bazické cyklické polypeptidy, nejsou příbuzné s jinými ATB
- Vzhledem k toxicitě, špatné snášenlivosti a velmi špatné difuzi do tkání se polymyxin B užívá pouze lokálně, celkově pouze Kolistin

Polymyxiny

Produkty *Paenibacillus polymyxa*,
dříve *Bacillus polymyxa*.

Polymyxin B

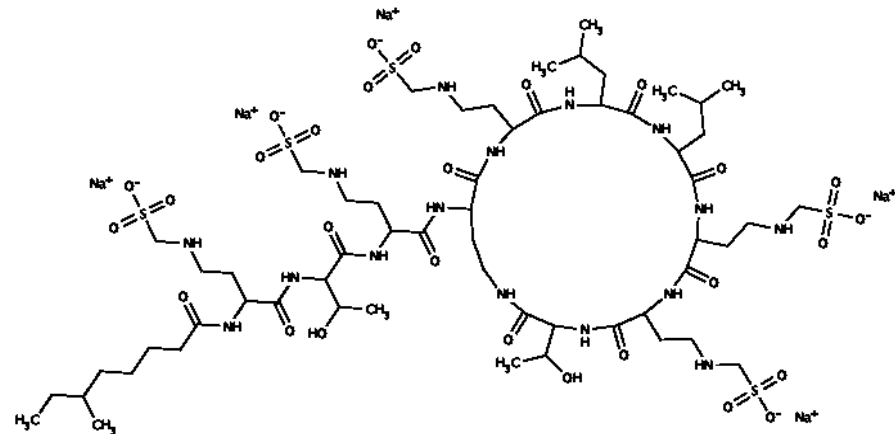
účinnější, toxičtější
(→ lokální léčba)



Kolistin (polymyxin E)

používán v i.v. infuzích,
inhalačně, i lokálně

Spektrum: G-, aerobně rostoucí:
enterobakterie
pseudomonády
acinetobaktery



Polymyxiny

Mechanismus účinku: dezintegrace bakteriální stěny i buněčné membrány → rychlé usmrcení

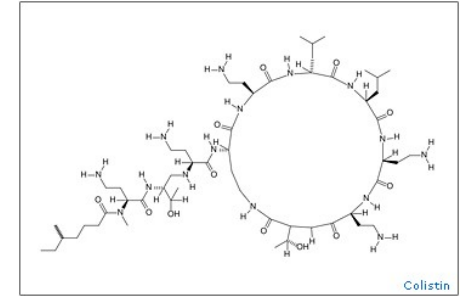
Farmakokinetika: hydrofilní molekula, velmi omezený průnik přes přirozené bariéry, špatné vstřebávání z GIT, žádný průnik do buněk a na povrch sliznic, vylučování ledvinami

Toxicita: schopnost poškodit eukaryotní buňky, poškození zejména ledvin (nefrotoxicita)

Využití: objeveny ve 40. letech, zatraceny v 80. letech, znovu zavedeny kvůli rezistencím

Kolistin: poslední ATB u MDX kmenů G-!

Kolistin - mechanismus účinku, spektrum účinku



- narušení **funkce cytoplasmatické membrány** narušením funkce fosfolipidů. Působí na bakterie vyskytující se extracelulárně
- **baktericidní účinek** jak na klidové tak na množící se bakterie
- spektrum účinku: **výlučně G- včetně pseudomonád**
- nevstřebává se z GIT, proto pouze i.v.
- **špatný průnik přes biologické bariéry** (hematolymphatickou a hematoencefalickou bariéru), do žluči, kostí, tkání...
- Po opakovaných dávkách dochází ke kumulaci

Rezistence

Vzniká jen zvolna, vznik v průběhu terapie je vzácný, přirozená i získaná

Přirozeně rezistentní:

- *Proteus* spp., *Providencia* spp.
- *B. cepacia*
- *Serratia* spp.
- *Brucella* spp.
- Gram pozitivní bakterie
- Gram negativní koky
- Anaeroby

Vedlejší účinky

Pravděpodobnost výskytu nežádoucích příhod může souviset s věkem, funkcí ledvin a stavem pacienta

nefrotoxicita (reverzibilní)

neurotoxicita až u 27% pacientů s CF (reverzibilní)

neuromuskulární blokáda

alergie

Pozor na kombinace s AG, vanko, diuretika

Dávkování kolistinu

Dávka je stanovena podle závažnosti a typu infekce a podle věku, hmotnosti a renálních funkcí pacienta

Obvykle 1,5- 2 MIU 3x denně, 6 MIU denně, (těžké pseudomonádové infekce dnes až 9 MIU)

Hlavní způsob aplikace i.v. , možnost i.m., intraventrikulárně, inhalačně, někdy lokálně

Indikace: sepse, pneumonie, VAP, IMC vyvolané rezist. kmeny

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 - C_{reaktivní} - 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** (in and out katetrizace)
- získané z uzavřeného systému **permanentního katetru**
- získané sběrem do **adhezivních sáčků** u dětí
- získané **suprapubickou aspirací** moči z moč. 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.

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 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 spoluúčastí 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. Selhání této terapie může být způsobeno skrytým postižením ledvin.

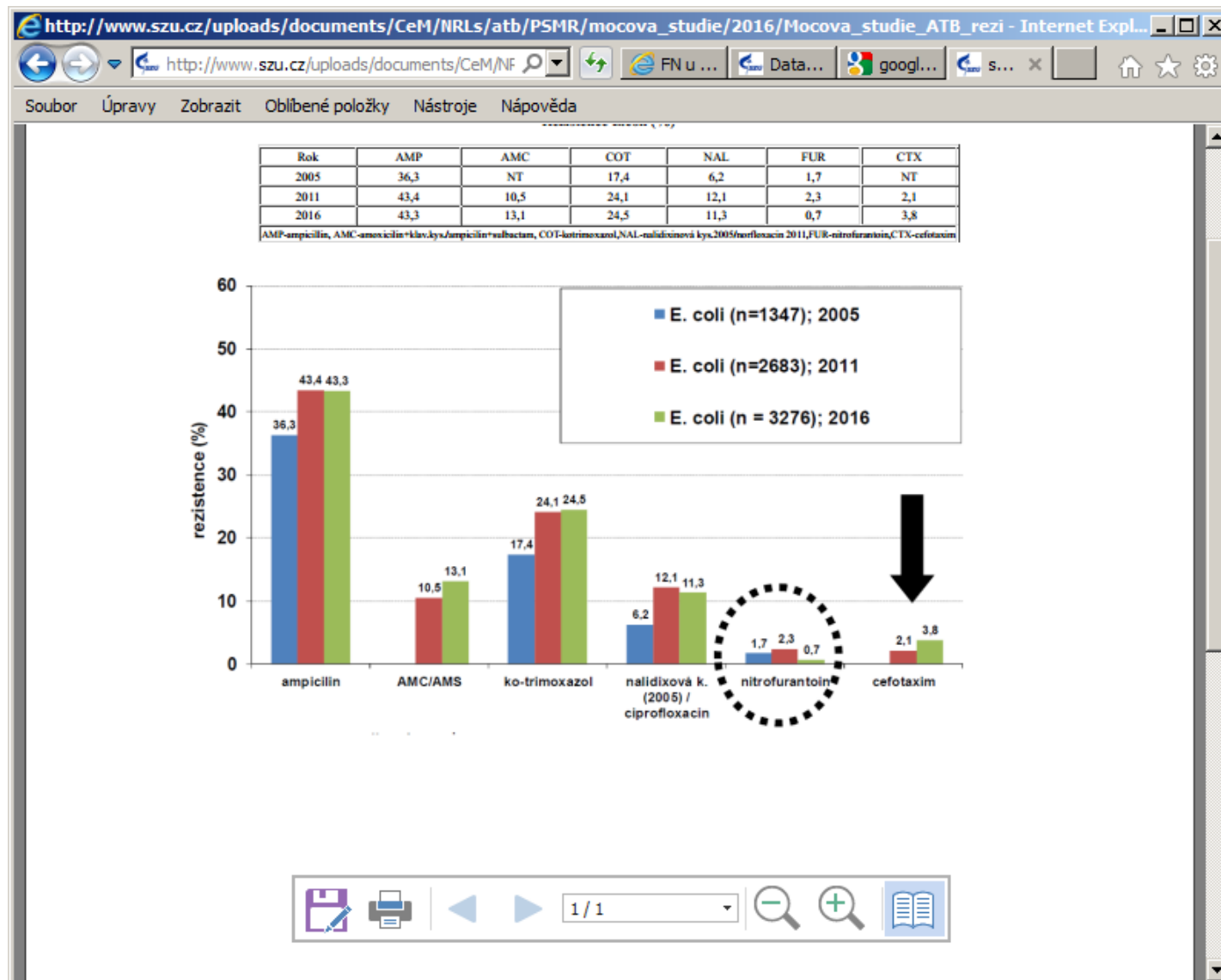
Jednorázová léčba není vhodná při:

- 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.

Močová studie ATB rezistence 2016 -výsledky

Rezistence E.coli (%)



Akutní IMC

Většinou empirická léčba - anamnéza, (rezistentní kmeny zcela vyjímečně. Lék. volby byl kotrimoxazol, nyní **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., fluorchinolony**). 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

Fosfomycin trometamol

poprvé popsán ve Španělsku jako produkt bakterie *Streptomyces* v roce 1969

řazen podle své chemické struktury mezi tzv. fosfonová antibiotika, kam byly kromě něho řazeny ještě dvě látky – fosmidomycin a alafosfalin, které však nedošly klinického využití

širokospektré baktericidní antibiotikum s účinkem na bakteriální stěnu (ireverzibilní blokáda tvorby peptidoglykanu bakteriální stěny)

velmi účinné na běžné urogenitální patogeny, včetně gram pozitivních koků, ale zachovává si účinnost i u bakterií s produkcí širokospektrých betalaktamáz

z velké části vylučován v téměř nezměněné formě glomerulární filtrací do moči a pro své farmakokinetické vlastnosti, zejména vysokou a dlouhodobou dostupnost antibiotika v moči (minimálně po 30–40 hodin po podání) byl používán dříve zejména v terapii močových infekcí

Fosfomycin trometamol

V ČR registrace ve formě **granulátu pro přípravu perorálního roztoku**.

Podání **v jedné dávce** pro terapii komunitních nekomplikovaných uroinfekcí. Neprokázala se doposud **žádná zkřížená rezistence** s jinými antibiotiky, což je dáno jeho značně rozdílnou chemickou strukturou v porovnání s ostatními antibiotiky

Pozor! Naprostá většina nekomplikovaných močových infekcí komunitního charakteru je způsobena kmeny *Escherichia coli*, které si zachovávají velmi dobrou citlivost k nitrofurantoinu a měly by být tímto antibiotikem také empiricky léčeny.

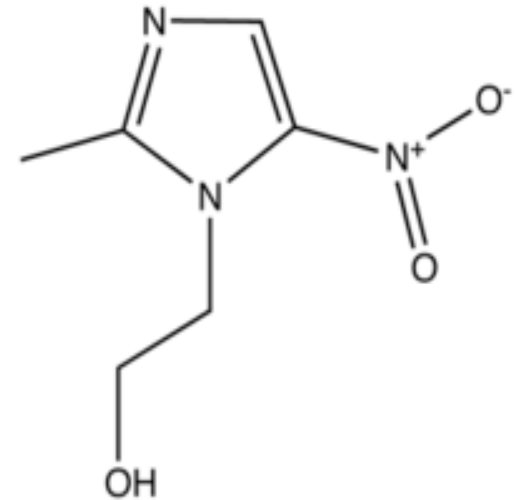
Fosfomycin trometamol by měl být vyčleněn na terapii kmenů, které jsou prokazatelně k nitrofurantoinu necitlivé a zejména pak na kmeny bakterií s produkcí betalaktamáz.

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

Dobrá účinnost:

Rezistence:

Propionibacterium spp.

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

C.perfringens

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Veillonella spp.

Eubacterium spp.

Campylobacter spp., *H.pylori* (??)

M.tuberculosis

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, nechutenst
- 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 250mg nebo jednorázově 1,5g

Výskyt anaerobů v organismu

dutina ústní	50-100 druhů 10^8 /ml, 50-90% anaerobů
tračník	100-500 druhů 10^{11} /ml, >99% anaerobů
vagina	10^8 /ml, 75-90% anaerobů
kůže	mazové a potní žlázy

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 situsitida, 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 pro léčbu anaerobní infekce

Obecně: vyšší dávkování, delší dobu

β -laktamy špatný průnik, proto vysoké dávkování

MET, CMF výborný průnik ale NÚ

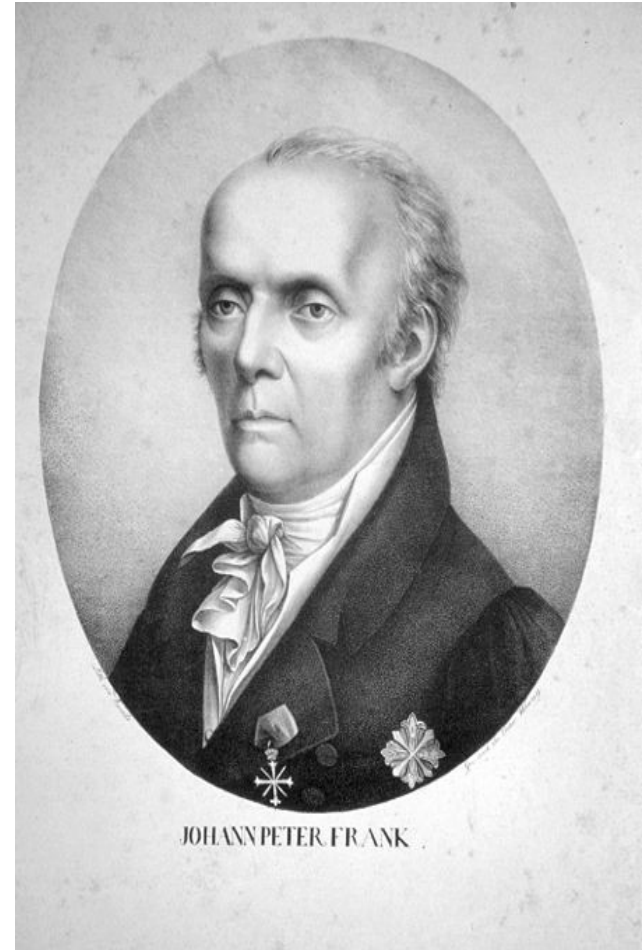
KLI dobrý průnik a intraleukocytární transport

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

Zásady správné antimikrobiální profylaxe v chirurgii

„Může existovat větší protiklad než nemoc získaná v nemocnici? Je to zlo, které člověk získá tam, kde chtěl být svých neuhů zbaven .“

J . P. Frank



Johann Peter Frank, Litografie od [Adolfa Friedricha Kunike](#), 1819

Role antibiotické profylaxe

- Snižuje riziko výskytu infekčních komplikací v operační ráně
- Jednoznačně ale nesnižuje u pacienta riziko jiných typů infekce
- Antibiotická profylaxe tvoří 20% celkové spotřeby antibiotik v nemocnicích
- Iracionalita v předepisování antibiotické profylaxe je přes 50%
- Jenom správně indikovaná, vhodně zvolená a adekvátně provedená profylaxe je opravdu efektivní ve snížení rizika infekce

Riziko infekce v místě chirurgického výkonu

$$\text{Riziko ICHV} = \frac{\text{dávka bakteriální kontaminace x virulence}}{\text{odolnost pacienta}}$$

Pronikavý **nárůst rizika vzniku IChV je při kontaminaci 10^5 a více buněk v 1g tkáně**, při implantaci cizorodého materiálu klesá infekční dávka na $10^2/1$ g.

- Pozor na přítomnost **umělého materiálu** (kloubní náhrady, chlopně, pak stačí mnohem menší bakteriální nálož)
- Pozor na různé **komorbidity** pacienta

Pooperační podání antibiotik nemůže nahradit správné ošetrovací techniky!

Antibiotická profylaxe - efektivita

Antibiotická profylaxe je efektní jen při striktním dodržování základních parametrů:

- vhodná **indikace** ve vztahu k příslušnému chirurgickému výkonu
- správná **volba** konkrétního antibiotika
- správné **načasování** první podané dávky antibiotika
- správná **dávka** konkrétního antibiotika dle hmotnosti pacienta
- adekvátní **délka** antibiotické profylaxe

Indikace antibiotické profylaxe

Rozdělení operačních ran (dle rozsahu bakteriální kontaminace v průběhu výkonu):

Čisté – riziko ranných infekcí na úrovni 1-2%

Kontaminované – rána silně kontaminována již před operací, riziko ranných infekcí je 50% a více

Čisté kontaminované – v průběhu operace je otevřen urogenitální, gastrointestinální nebo tracheobronchiální systém, riziko ranných infekcí je až 20%

Indikace antibiotické profylaxe

Čisté operační rány- antibiotická profylaxe **není indikována** (pouze při riziku velmi nebezpečných infekcí např. vaskulární výkony s použitím prostetického materiálu)

Kontaminované operační rány, kdy tkáně jsou již před výkonem v kontaktu s infekčním materiálem , potom už mluvíme o **terapeutickém podávání** antibiotik

Čisté kontaminované rány, kdy v průběhu operace může dojít nebo dojde ke kontaminaci infekčním agens – antibiotická **profylaxe je indikována**

Parametry pro vhodné antibiotikum v profylaxi - účinnost

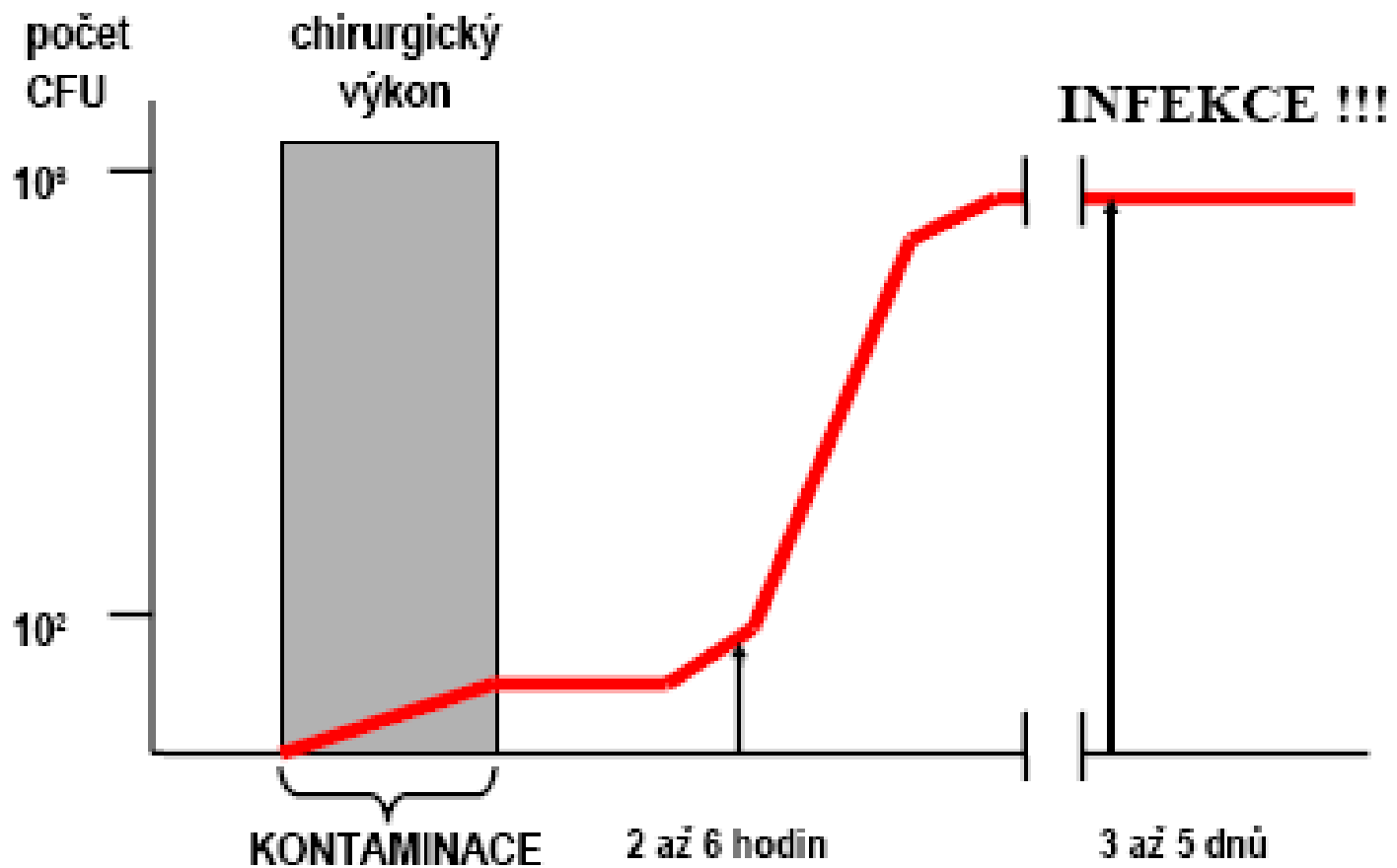
Dobry průnik do operovaných tkání

Účinnost na bakteriální spektrum pravděpodobně přítomné v operačním poli

- Znalost nejčastějších bakteriálních původců infekcí v daném místě, znalost pacientovy mikroflóry (**až 95% bakteriální kontaminace operačních ran je endogenní kontaminace**)
- Znalost lokální mikrobiologické situace na příslušném oddělení, tj případné nozokomiální kmeny (asi 5% případů tvoří exogenní zdroje)

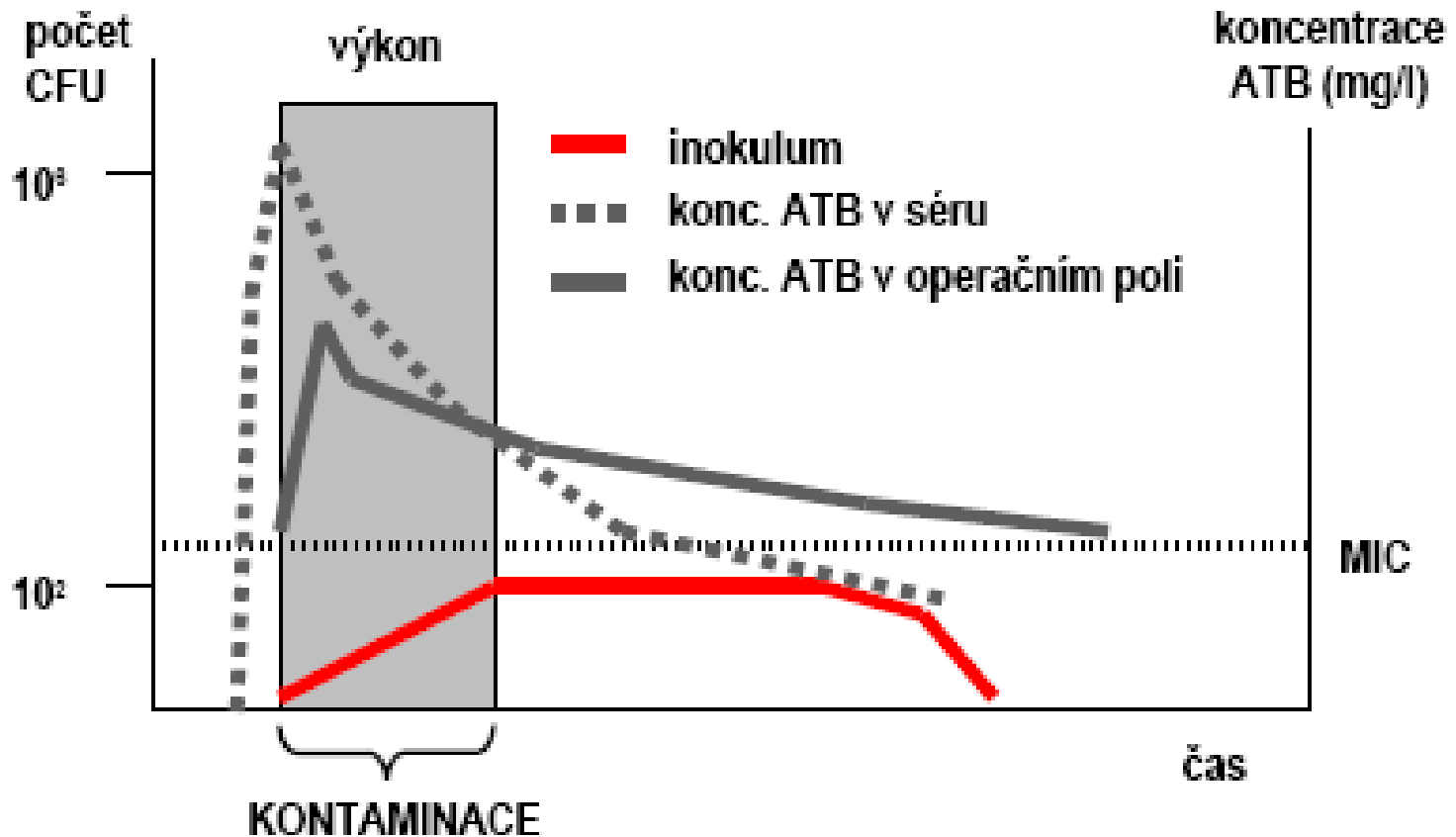


Časové parametry vzniku ICHV bez aplikace antibiotika



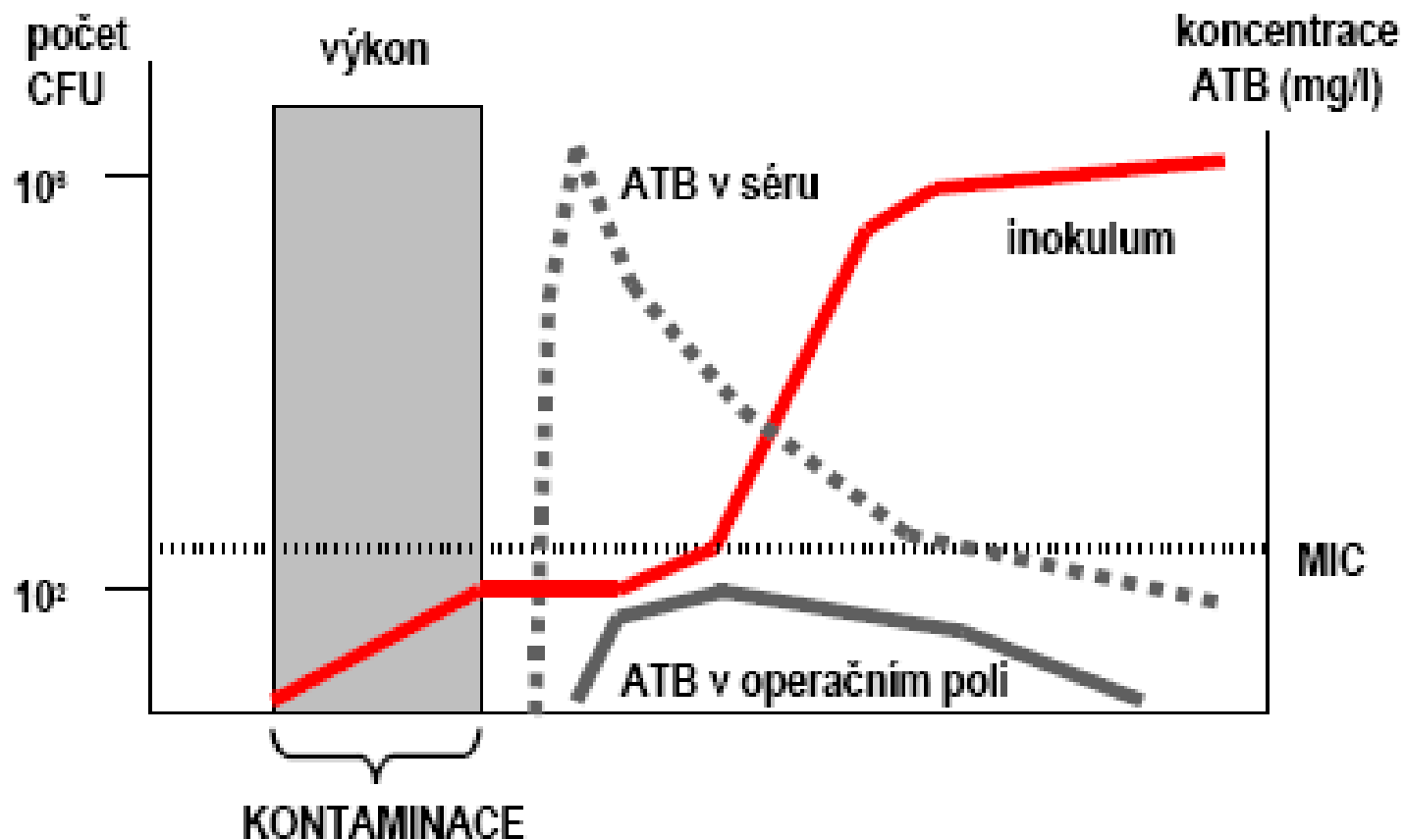


Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt předoperačního podání antibiotik





Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt pooperačního podání antibiotik



Parametry pro vhodné antibiotikum v profylaxi - dávka

Dávka podaného antibiotika musí odpovídat tělesné hmotnosti pacienta

Pozor na SPC!

Doporučená dávka v dětském věku se počítá na 1kg tělesné hmotnosti, ale u dospělých je jednotná dávka bez rozdílu váhy!

Parametry pro vhodné antibiotikum v profylaxi – délka profylaxe

Dnes se doporučuje **pouze jediná předoperační dávka** antibiotika

- současný přístup je ověřený metodami medicíny založené na důkazech u naprosté většiny indikací
- aplikace další dávky během operace jen v přesných indikacích

VÝVOJ PROFYLAXE

DÁVKA

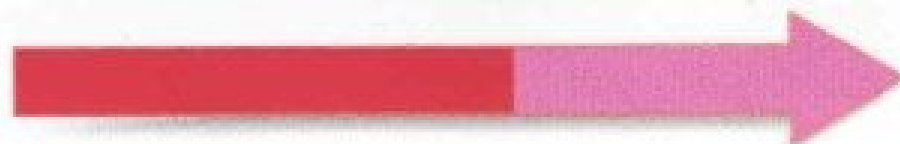
1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 2 - 5 dnů po výkonu

1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 1 - 2 dny po výkonu

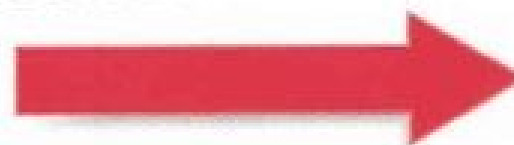
1. 1 hodina před anestézií
2. 1 až 2 dávky po výkonu

Aplikace ATB v úvodu anestézie

PROFYLAXE



DLOUHÁ



KRÁTKÁ



ULTRA KRÁTKÁ



ONE SHOT

Den

1 2 3 4 5

Podávání antibiotik profylakticky déle než 24 hod.

- Přináší vysoké riziko superinfekce
- Přináší řadu dalších negativních účinků
- Zvyšuje riziko selekce rezistentních kmenů
- Zvyšuje celkově vynaložené náklady

Nepřináší žádný další protektivní účinek!

Zásady racionální antibiotické profylaxe- shrnutí

- Rozhodujícím obdobím pro vznik infekce je **doba trvání výkonu a následující 3-4 hod** (chráněné koagulum)
- ATB nutno aplikovat i.v. **asi 20- 30 min. před výkonem (před incizí)**, většinou v úvodu do anestezie s premedikací
- Při operačním výkonu **delším než 3 hodiny a při ztrátě krve větší než 1,5 litru krve**, je třeba na sále aplikovat **další dávku** ATB (**biologický poločas ATB** =doba, za kterou klesne množství farmaka v těle =koncentrace v krvi na polovinu počáteční hodnoty)
- V **ostatních případech** antibiotická profylaxe zahrnuje **pouze jednu dávku** antibiotika
- Není prokázáno zvýšení incidence SSI- Surgical Site Infection s opakováním dávky antibiotika (mimo některých výkonů ortopedie a kardiochirurgie).
- ATB **baktericidní, netoxická** s vhodnou farmakokinetikou
- Aplikace ATB po operačním výkonu je z hlediska profylaxe neúčinná

Chirurgická profylaxe u rizikových pacientů

U chirurgických výkonů, kdy antibiotická profylaxe není doporučena je třeba zohlednit **rizikové skupiny pacientů**:

- věk nad 70 let
- špatné výživové podmínky nebo obezita
- diabetes mellitus
- pacienti s chopenní náhradou, kloubní náhradou, implantovanou cévní protézou, pacemakerem
- pacienti po transplantaci
- pacienti po chemoterapii, kortikodependentní, imunosuprimovaní a neutropeničtí

Doporučený způsob profylaxe s ohledem na chirurgický výkon

<u>Chirurgický výkon</u>	<u>Infekční agens</u>	<u>Profylaxe</u>
Traumatologie Ortopedie Cévní CH Hrudní CH jícen plíce, mediastinum	klostridia, stafylokoky stafylokoky stafylokoky smíš. aer.i anaer. flora	PEN,OXA, CEF I,Avrazor OXA,CEF I. OXA, CEF I. AMC/AMS, CEF II.
Koronární bypass, náhrada chlopně, ostatní kardioch.výkony na Pacemaker implantace:	ot.hrudníku: stafylokoky, korynebakterie	dtto dtto CEF I. CEF II.
Abdominální CH		
gastroduod. hepatobil. apendektomie kolorektální	smíš. aer. i anaer. flora dtto dtto převážně anaerobní flora	AMC/AMS,CEFII.,Avrazor dtto, dtto, dtto

Chirurgický výkon**Infekční agens****Profylaxe****Gynekologie**

(hysterektomie smíšená aerobní
i anaerobní flóra,
enterokoky, SRAG)

AMC/AMS, CEF II.
Avrazor

Urologie

nefrektomie
cystektomie
endoskopické výkony
rekonstrukční výkony

enterobakterie
enterokoky
cílená kultivace, terapie, profylaxe,
dtto

AMC/AMS, AMP, COT
dtto

Profylaxe - dávkování vzhledem k váze pacienta

- Cefazolin 1g i.v. do 70 kg
2g i.v. nad 70kg
3g i.v. nad 120kg
- Cefuroxim 1,5g i.v. do 70 kg
3g i.v. nad 70 kg
- Metronidazol 500mg do 90 kg
1000 mg nad 90 kg
- AMP/SLB 1,5g i.v. do 70 kg
3g i.v. nad 70kg
nebo
- AMP/SLB 1,5g i.v. do 70 kg
1,5g+AMP 1g nad 70 kg
1,5g+AMP 2g nad 90 kg
nebo
- AMO/CLA 1,2g i.v. do 70 kg
1,2g+AMP 1g nad 70 kg
1,2g+AMP 2g nad 90 kg

Profylaxe - dávkování vzhledem k váze pacienta – při alergii k betalaktamům

Vankomycin	1 g do 90 kg 1,5g nad 90 kg
Klindamycin	600 mg do 90 kg 900 mg nad 90 kg
Gentamicin	5mg/kg
Ciprofloxacin	400 mg do 90 kg 600 mg nad 90 kg

Závěr profylaxe

Antibiotika představují veliký selekční tlak, antibiotická profylaxe tvoří 20% celkové spotřeby antibiotik v nemocnicích

- Nepřekračovat bez příčiny povolenou dobu podání profylaxe (dnes jedna dávka)
- Při delších chirurgických výkonech a větších ztrátách krve správné načasování dalších dávek (biologický poločas)
- Profylaxe není terapie, jde o chráněné koagulum

Nejčastější chyby v profylaxi jsou poddávkování a překračování povolené doby profylaxe (selekce rezistentních kolonií)