Antimikrobiální terapie 6

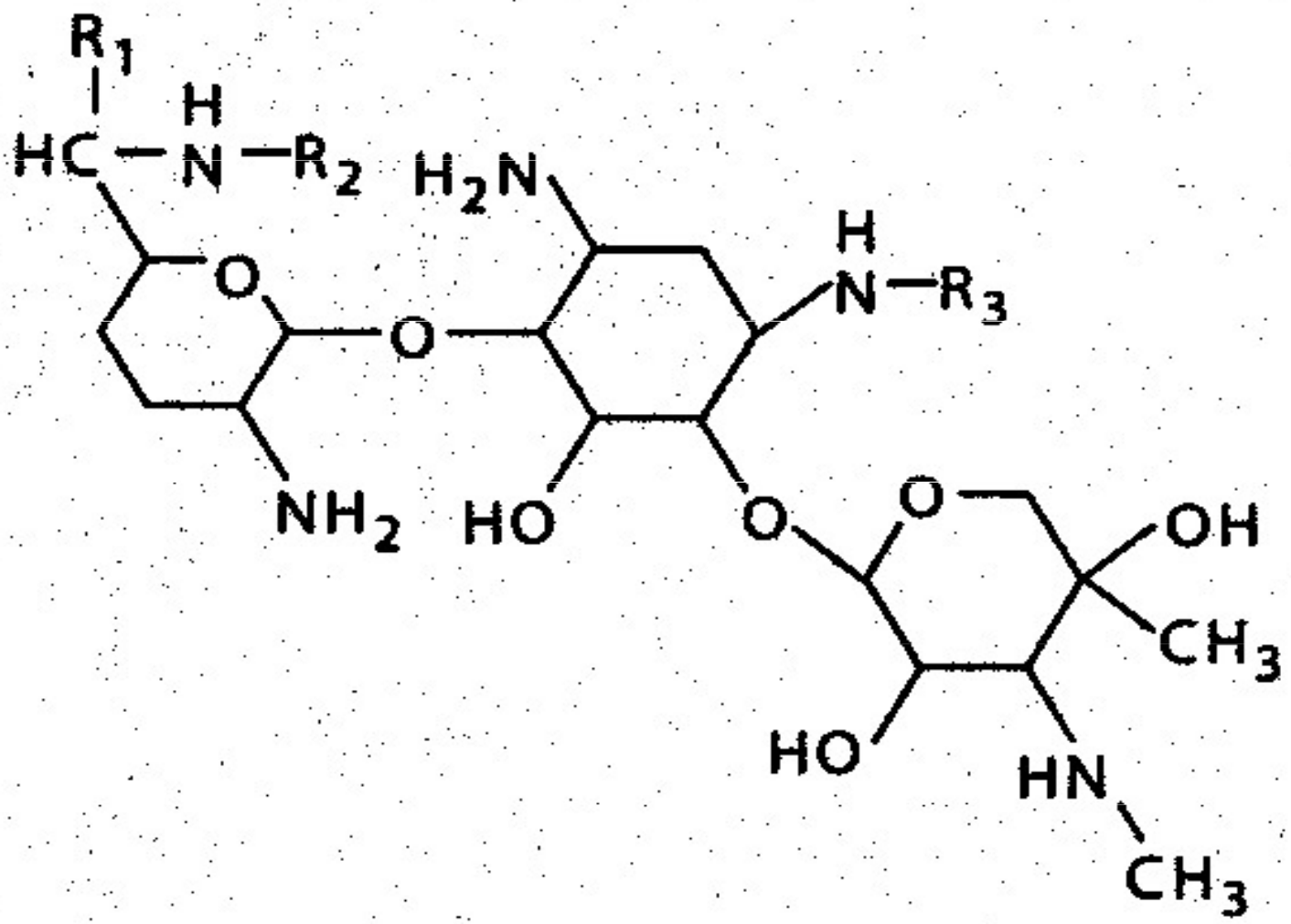
MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 8. 4. 2009

Aminoglykosidy

- ATB určená pro nemocniční použití
- Baktericidní
- Závislé na koncentraci
- Významný postantibiotický efekt při léčbě G- infekcí (dávkování 1x denně)
- V současné době považovány za ATB vhodné pro úvodní krátkodobou aplikaci pro rychlé zvládnutí bakteremické fáze, vhodná kombinace s jinými skupinami ATB
- Pouze v i.v. formě

Struktura AMG



Historie aminoglykosidů

- **streptomycin 1944 ⇒ 1947**
  S. A. Waksman, *Streptomyces griseus*
- **neomycin 1949 *(S. fradiae)***
- **kanamycin 1957 *(S. kanamyceticus)***
- **gentamicin 1963 *(Micromonospora purpurea)***
- **tobramycin 1967 *(S. tenebrearius)***
- **amikacin 1972 (polosyntetický derivát Kanamycinu)**
- **isepamicin 1978 (polosyntetický**
- **derivát Gentamicinu)**

Jednotlivé látky se liší počtem a druhem aminocukrů. Mají nelogickou nomenklaturu. Látky produkované kmeny **Streptomyces spp**. mají koncové přípony –**mycin**, látky produkované kmeny **Micromonospora** příponu **-micin**

Rozdělení AG

- streptomycin
- ostatní AG:

neomycinová sk.	NEO,
kanamycinová sk.	KAN, TOB, AMI
gentamicinová sk.	GEN, NET, ISE

- (spektinomycin)

Spektrum účinku

- **především g- bakterie**: enterobakterie, pseudomonády,ale i stafylokoky, některé i mykobakteria.
- neúčinné na streptokoky, enterokoky, anaeroby, mykoplasmata, chlamydie…

Farmakokinetika AMG

- **nevstřebávají se z GIT**
- **špatný průnik přes biologické bariéry**
- **distribuční objem -V_d (0,25-0,4 l/kg) tzn. distribují se pouze do extracelulárního prostoru**

Pozn: Vd je děj, charakterizovaný rychlostí a rozsahem množství farmaka v organismu. Vd je objem tělních tekutin, ve kterém by se při rovnoměrném rozptýlení podaného množství farmaka vytvořila stejná koncentrace jako v krevní plasmě). Vd vyjadřuje vztah mezi podanou dávkou farmaka a jeho koncentrací v krvi.

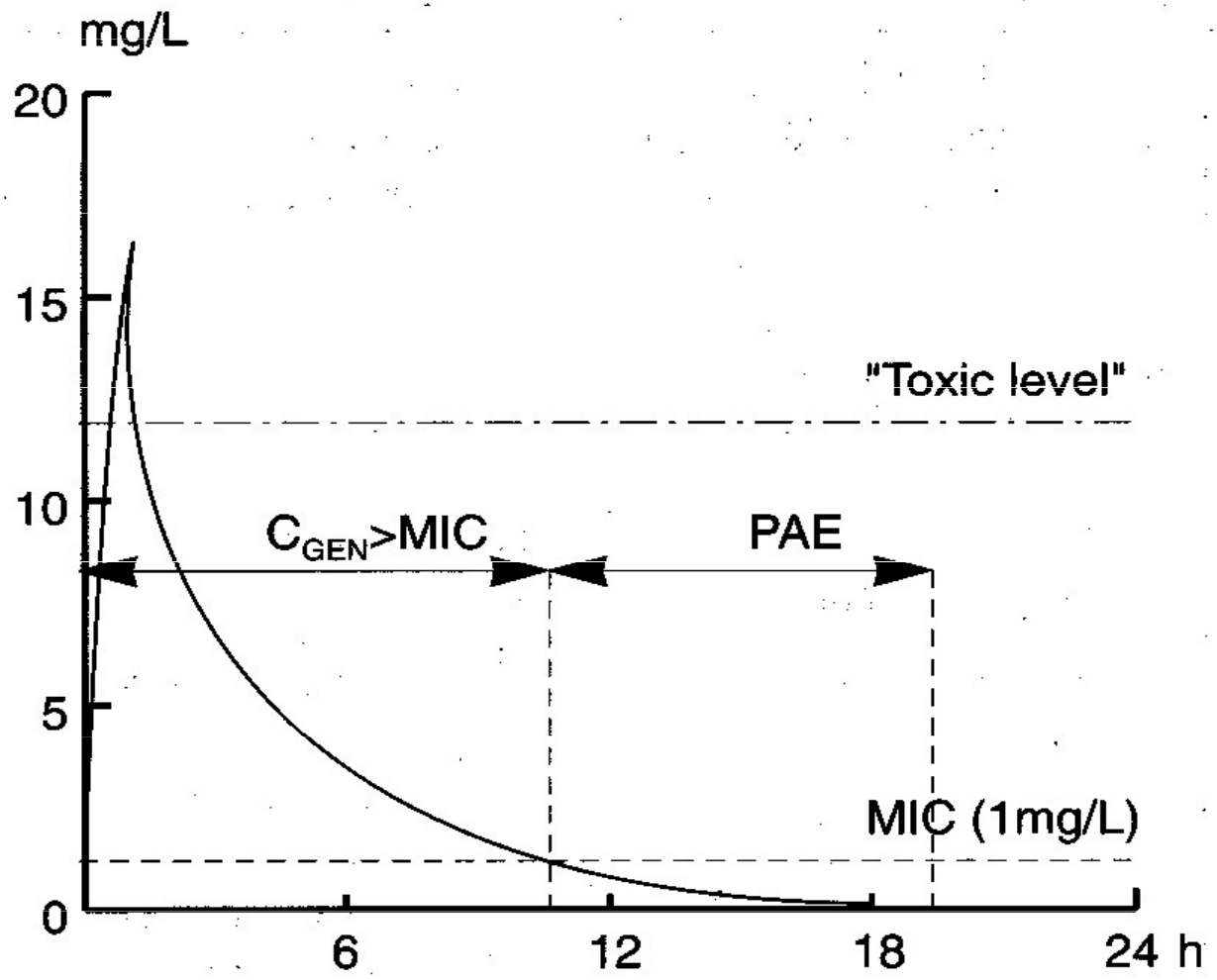
vazba na bílkoviny: 10-30 %

biol. poločas: 2-3 hod

průnik do tkání: 10-30 %
do exsudátů: 20-50 %
do likvoru (zánět): 10-30 %

vylučování močí (99 %)

Princip „once daily dosing“



účinek ~ $c_{max,}$ PAE ~ $c_{max,}$.

Mechanismus účinku

- **působení na 3OS podjednotku ribozomu na začátku bakteriální proteosyntézy, rychlý baktericidní účinek na bakterie , jak v klidové tak v růstové fázi,**

Použití AMG I.

a) rychlý cidní účinek (akutní sepse)

G-, stafylokoky

- **rychlé snížení bakteriální nálože**
- **vysoké dávkování, krátká doba léčby**
  - **eliminace mikrobů z ECT**
  - **snížení rizika rezistence**
- **význam první dávky**
- **režim once daily snižuje toxicitu**

Použití AMG II.

b) podpora stěnového ATB (synergie)

Gram+, evt. rezistentní Gram-

- nižší dávkování, dlouhá léčba
- podávání vícekrát denně

c) léčba IMC

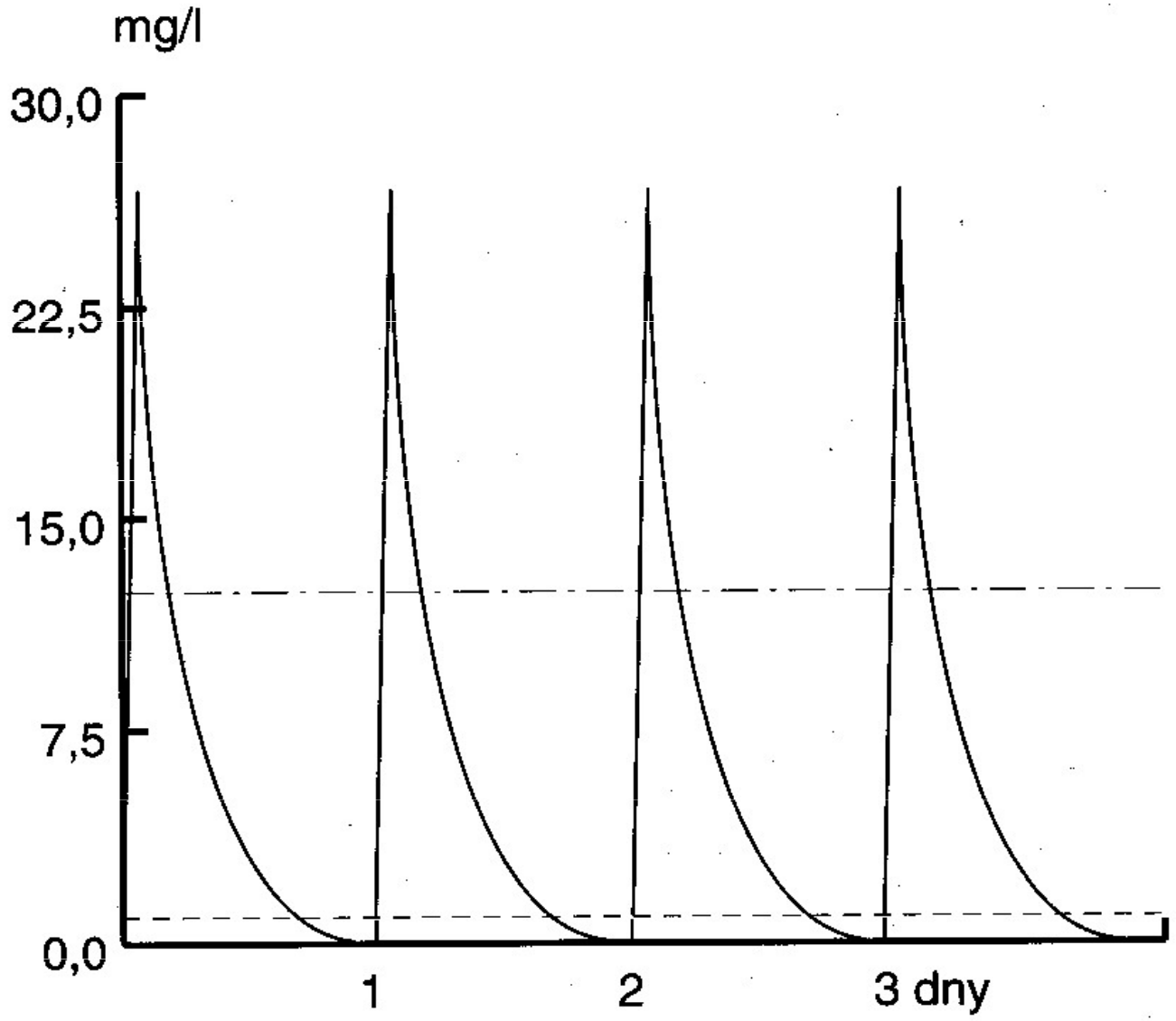
- po léčbě přetrvává výskyt AMG v moči

  poločas 30-700 hod, vyluč. až >20 dní

  - ochrana před ascendentní infekcí
  - negativní výsledek kultivace

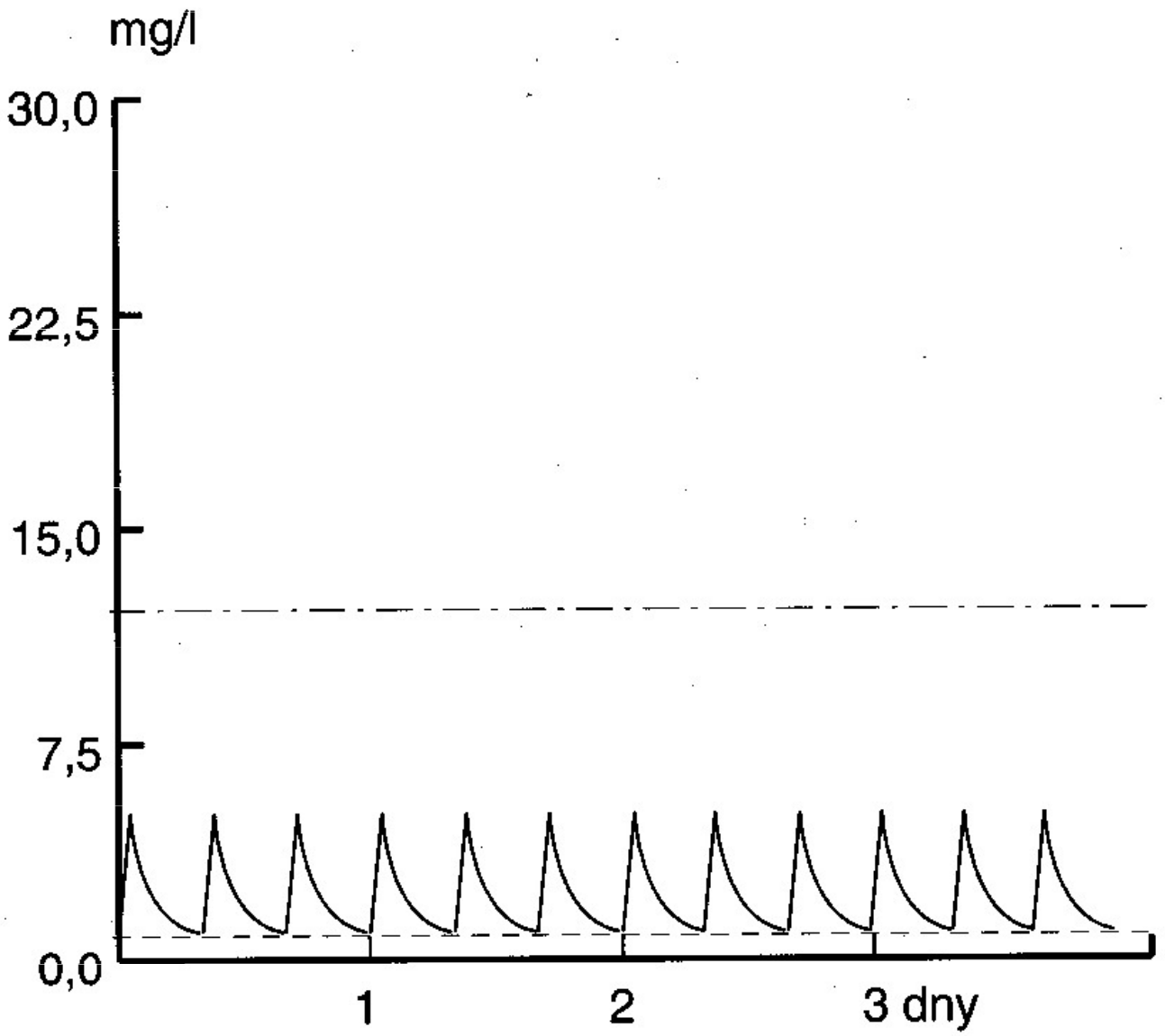
„Cidní“ podávání:

GEN 5 mg/kg/d



„Synergické“ podávání:

GEN 3x 80 mg



Určení dávkového režimu

Dávkování: GEN: 3-5mg/kg a den
AMI:10-15 mg/kg/ a den

- **příbalový leták** **nedostatečné**
- **kvalifikovaný odhad**
- **monitorování**
  - **hmotnosti**
  - **P+V tekutin**
  - **renálních funkcí**
- **měření hladin** **výborně !**

Odhad dávkování AG

dávka $\cong V_d \cong$ ECT

- otoky (různý původ)
- pleurální výpotky
- ascites
- sepse
  (interstic. edém)
- ARDS, UPV
- gravidita, kojenci
- sekvestrace tekutin
- obezita
- stáří
- dehydratace

Měření hladin

AG: rozlišovat referenční hodnoty podle druhu režimu:

MDD: dávkování 1x denně

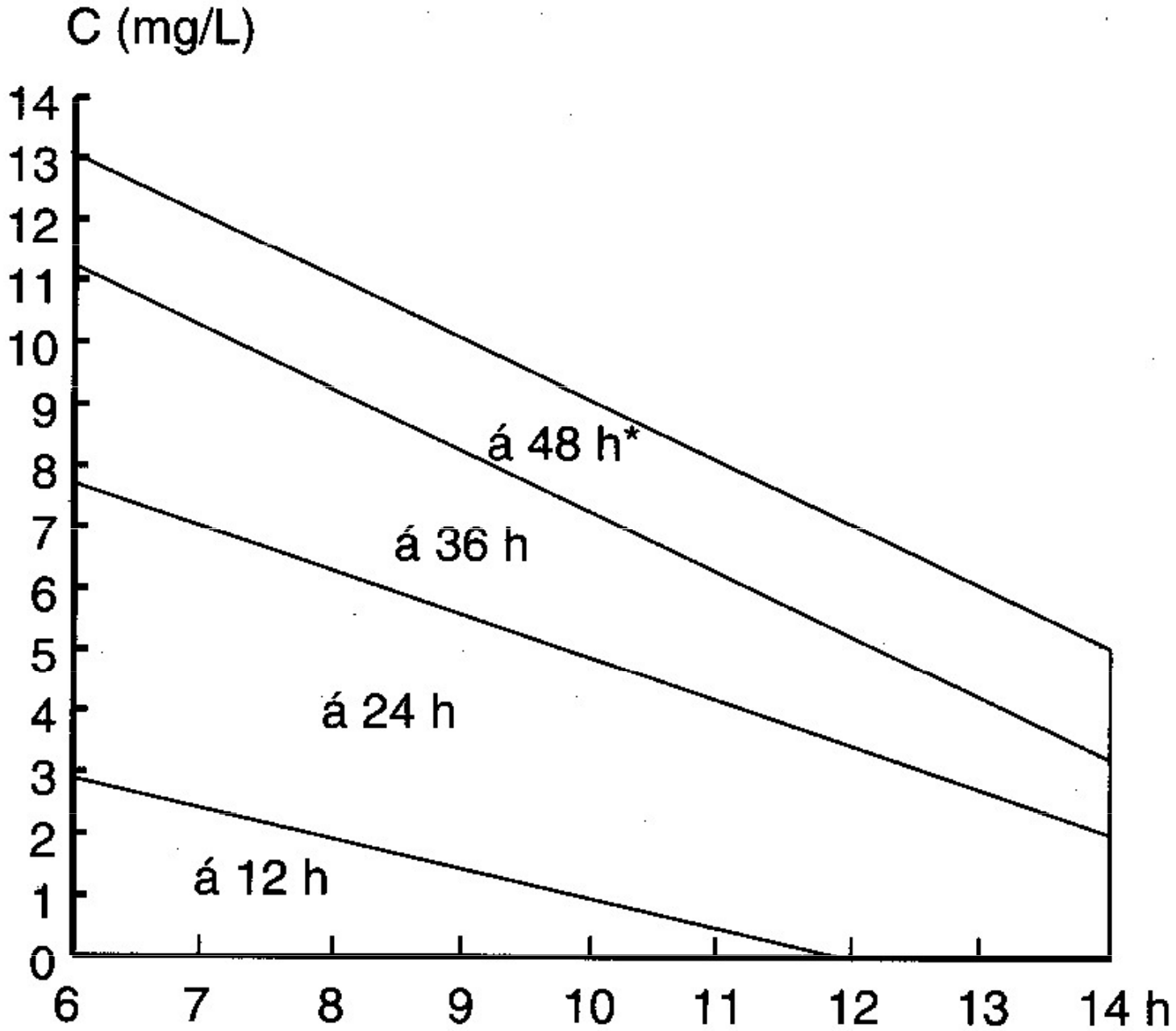
min: GEN hladina v krvi 1-2 mg/l,
AMI < 5 mg/l

max: GEN hladina v krvi 4-10 mg/l,
AMI 15-30 mg/l

SDD: synergie

min: GEN < 1 mg/l, AMI < 3 mg/l

Nomogram


C (mg/L)
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
á 48 h*
á 36 h
á 24 h
á 12 h
6
7
8
9
10
11
12
13
14 h

Jak omezit toxicitu AG ?

- nepodávat při renální insuficienci
- nepodávat u starých osob, poruch sluchu
- dobrá hydratace, dobrá diuréza
- normokalémie
- nekombinovat s nefrotoxickými léky
- při once daily podávat ráno
- při monitorování kreatininu reagovat na vzestup hladin i v rámci fyziol. hodnot
- po 2-týdenní léčbě nepodávat 6 týdnů

Kdy nepoužívat AG

AG nepůsobí nebo špatně působí na

- **anaerobní baktérie**
- **opouzdřené baktérie**
- **intracelulárně uložené baktérie**

AG se nevylučují nebo málo vylučují na sliznice

- **bronchopneumonie**
- **gastrointestinální infekce**

Polymyxiny

- Polymyxin B izolován1947 z kmene Bacillus polymyxa, **kolistin** (kolistin sulfát, **kolistin methansufát**) 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

Kolistin - mechanizmus 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
- Účinek závislý na koncentraci
- Spektrum účinku: výlučně G- včetně pseudomonád,

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

neurotoxicita až u 27% pacientů s CF

neuromuskulární blokáda

alergie

Dávkování kolistinu

- Dávka je stanovena podle závažnosti a typu infekce a podle věku, hmotnosti a renálních funkcí pacienta
- Obvykle 1- 2-3 MIU 3x denně
- Hlavní způsob aplikace i.v. , možnost i.m., intraventrikulárně, inhalačně, někdy lokálně

Kolistin a kombinace s dalšími skupinami

Literárně ověřené kombinace :

- Ureidopeniciliny, ceftazidim, imipenem
- Ciprofloxacin
- Amikacin (PSAE)
- Rifampicin (PSAE)
- Ko-trimoxazol (STMA)

Infekce krevního řečiště

Cíle a význam mikrobiologického vyšetření lKŘ

Cíle:

- průkaz původce infekce z krve
- průkaz původce infekce z primárního zdroje
- identifikace primárního zdroje

Význam:

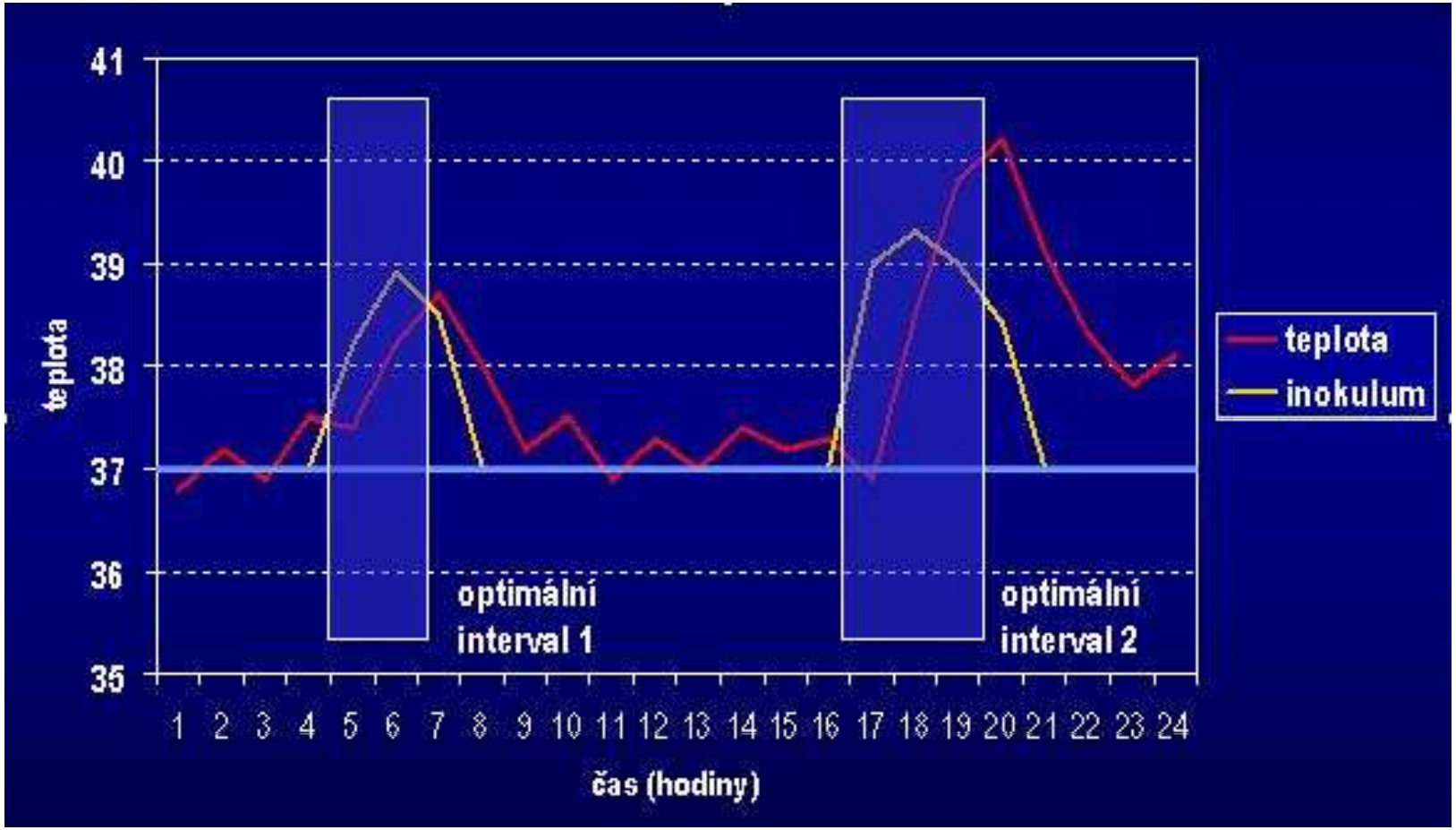
- průkaz etiologie infekčního procesu při známé diagnose
- podnět pro další diferenciálně diagnostický postup

Hemokultivační vyšetření - optimální parametry

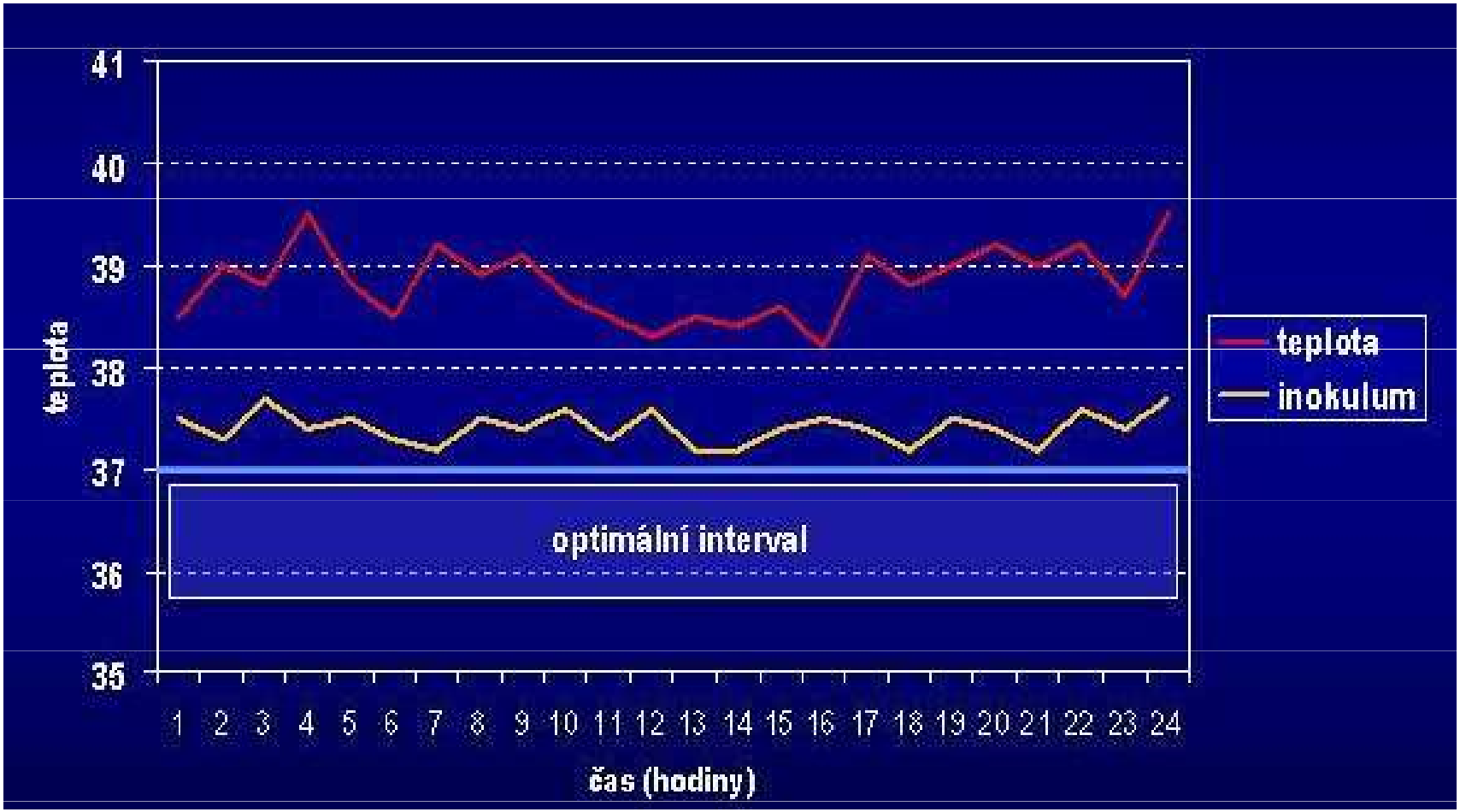
- optimální načasování odběru hemokultur
- optimální počet hemokultur
- optimální objem vzorku krve
- optimální místo odběru hemokultury
- odběr hemokultur a podávání antibiotik

Optimální načasování odběru hemokultur

intermitentní bakteriémie



Optimální načasování odběru hemokultur kontinuální bakteriémie



Optimální objem odebrané krve

- **koncentrace mikrobiálního inokula v periferní krvi:**
  u dospělých obvykle do 1 CFU na 1ml odebrané krve
  - **u malých dětí je obvykle koncentrace inokula vyšší**

- **význam optimálního objemu krve pro hemokultivaci:**
  zvýšení objemu odebrané krve ze 40 na 60ml zvýšilo výtěžnost hemokultivace o 10% (Maki D, et al.)
  - **ředění krve bujonem 1:5 až 1:10 vede k optimálnímu zotavení mikrobiálního inokula**

- **dospělí** **20 až 30 ml na jeden odběr (40 až 60 ml celkem)**
- **děti** **1 až 5 ml na jeden odběr (podle věku)**

Optimální počet hemokultur

- 1 hemokultura denně - zcela výjimečně **(v ambulanci)**
- 2 - 3 hemokultury denně-optimum
- 4 hemokultury denně - maximum **(2 epizody)**

- **95% bakteriémií je detekováno 2 až 3 hemokulturami**

Optimální místo pro odběr hemokultury

- odběr venepunkcí periferní žíly
  - standardní způsob odběru
  - opakované odběry se provádějí optimálně z různých míst
  - neodebírat z periferních žilních kanyl (kontaminace !!!)
- odběr z cévního katétru
  - pouze při suspekci na katétrovou infekci
  - jinak pouze v případě, není-li možná venepunkce (nouzové řešení!!!)

Odběr hemokultury a používání antibiotik

- optimálně odběr před zahájením antibiotické léčby
  - vždy u nemocného s klinickou suspekcí na IKŘ
  - optimální způsob odběru bez negativního ovlivnění růstu inokula
  - vysoká pravděpodobnost průkazu bakteriemie
- odběr v průběhu antibiotické léčby
  - odběr načasovat před podáním další dávky ATB (je-li to možné)
  - při klinicky selhávající léčbě odebrat hemokultury před změnou ATB
  - použít média s inhibitory antibiotik
- antibiotické „okno“
  - krátkodobé vysazení aplikace antibiotik k provedení hemokultivace

Dokumentace k hemokultivačnímu vyšetření

Údaje nezbytné pro správnou interpretaci výsledku vyšetření:

- **klinická diagnosa ve vztahu k indikaci vyšetření**
- **datum a přesný čas odběru**
- **teplota při odběru**
- **místo odběru (venepunkce, cévní katétr s přesnou identifikací katétru!!!)**
- **antibiotická léčba**

Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách význam kvantifikace nálezu pro odlišení kontaminace

- relativně vysoká kvantita inokula = bakteriémie
- relativně nízká kvantita inokula = kontaminace
- možnost identifikace katétrového původu infekce

Metody kvantifikace inokula:

- hodnocení detekčního času
  - čím větší je inokulum v hemokultuře, tím kratší je detekční čas

Sdělování výsledků vyšetření

- urgentní charakter všech vzorků vyšetřovaných při IKŘ
- aktivní sdělování (klinický mikrobiolog ošetřujícímu lékaři)
- průběžné sdělování dílčích výsledků
- sdělování pečlivě interpretovaných výsledků
- optimální forma je klinicko - mikrobiologická konzultace
- návrh dalších vyšetření a doporučení optimální léčby

Vyšetřování hemokultur

systém Bact Alert

typy lahviček:

aerobní + ATB	**zelená**
aerobní bez ATB	**modrá**
anaerobní	**oranžová**
mykotické	**šedé**

telefonická konzultace s klinikem

BacT/ALERT® SA
BacT/ALERT® FN
BacT/ALERT®
BIOMÉRIEUX, INC.
BIOMÉRIEUX

Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách původci invazivních komunitních infekcí

přítomnost původce v krvi má vysoký patognomický význam

- ***Neisseria meningitidis***
  - meningokoková sepse, purulentní meningitis...
- ***Streptococcus pneumoniae***
  - komunitní pneumonie, purulentní meningitis...
- ***Haemophilus influenzae* typ b**
  - epigglotitis, purulentní meningitis, komunitní pneumonie ...
- ***Listeria monocytogenes***
  - meningitidy, sepse u imunokompromitovaných nemocných

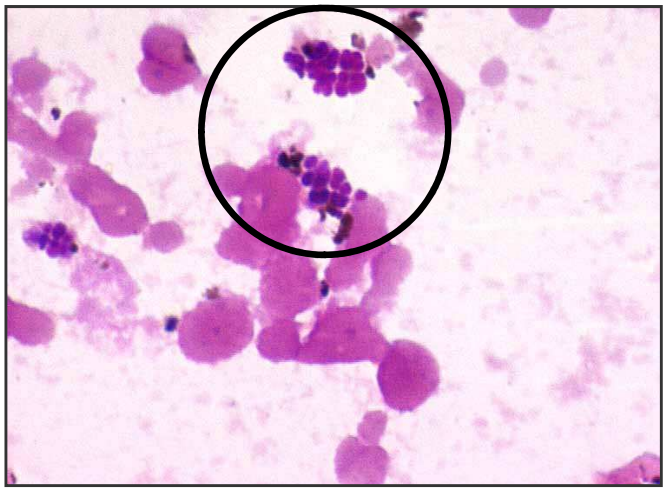
Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách
Staphylococcus aureus

hlavní primární zdroje:

- **endokarditis, septická tromboflebitis**
- **infekce v místě chirurgického výkonu**
- **katétrové infekce**
- **infekce kostí a kloubů**
- **infekce cizorodých implantátů**

- **mimořádná schopnost diseminace**
- **tvorba sekundárních ložisek**

- **nález v jediné HK je klinicky významný**
- **nezbytnost průkazu primárního zdroje**
- **nezbytnost terapeutické intervence**



Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách koaguláza-negativní stafylokoky (kolonizující kožní mikroflóra)

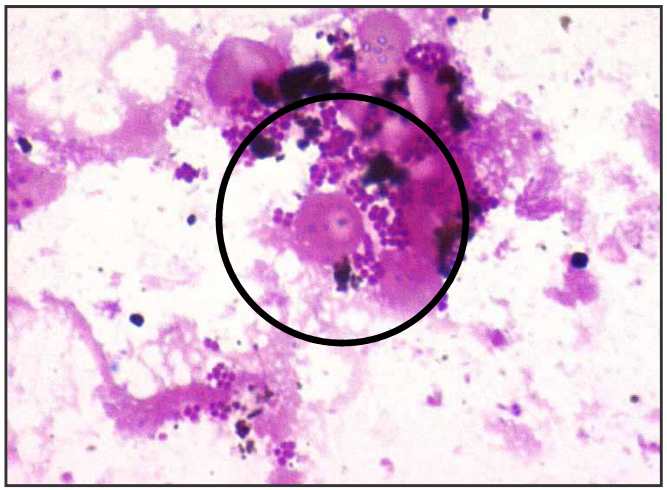
hlavní primární zdroje:

- **infekce umělých implantátů**
- **katétrové infekce**

- **nízká patogenita a virulence**
- **nevýrazné klinické známky IKŘ**

- **neonatologické JIP**
- **onkologie a hematoonkologie**
- **pracoviště intenzivní medicíny**

- **nejčastější kontaminanta hemokultur**
- **průkaz shodných kmenů ve dvou HK (alespoň jedna z venepunkce periferní žíly)**



Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách
viridující streptokoky

- nejvýznamnější současné agens infekční endokarditidy
- nález ve více HK může být prvním podnětem pro stanovení diagnosy infekční endokarditidy
- izolovaný nález v jedné HK může znamenat kontaminaci
- každý průkaz viridujících streptokoků v HK vyžaduje precizní posouzení klinického významu nálezu

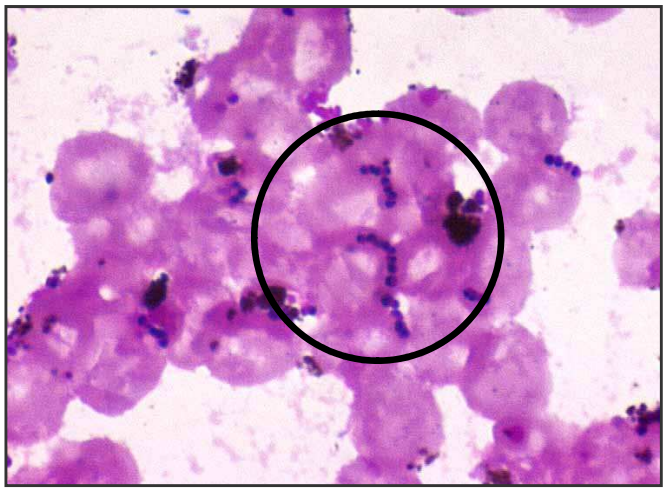
Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách enterokoky

hlavní primární zdroje:

- **močové infekce**
- **infekce v místě chirurgického výkonu**
- **nitrobřišní infekce**
- **infekční endokarditida**
- **katétrové infekce**

- **nepravděpodobná kontaminanta v HK**
- **terapeutická intervence závisí na zdroji**

- **vysoké riziko u pacientů léčených ATB**
- **imunosuprimovaní nemocní**
- **onkologie a hematoonkologie**

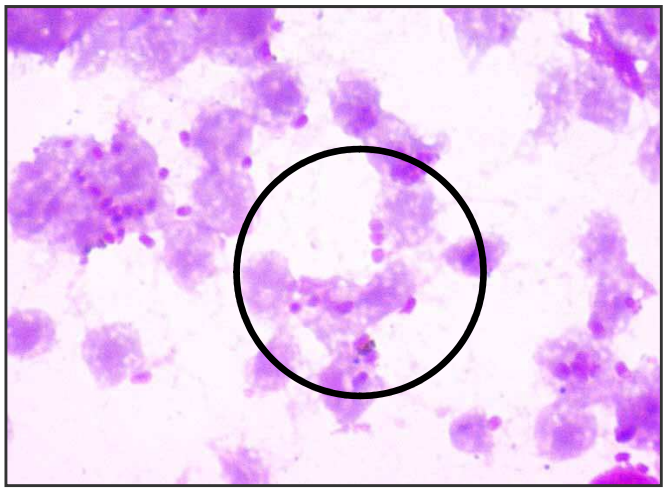


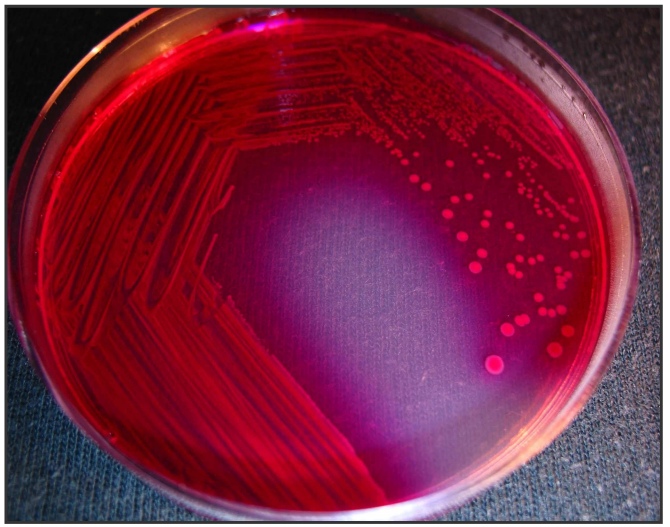
Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách
gramnegativní tyčinky (enterobakterie a NFT)

hlavní primární zdroje:

- **střevní infekce (vč. extraintestinálních forem - SAEN, SATY)**
- **nitrobřišní infekce (ESCO, ENSP)**
- **uroinfekce (ESCO, PRSP, KLPN, PSAE)**
- **infekce v místě chirurgického výkonu**
- **katétrové infekce (PSAE, SESP, ATBA)**

- **nezbytnost terapeutické intervence závisí na povaze primární infekce**
- **gramnegativní IKŘ má obvykle závažný průběh s šokovým stavem (endotoxin)**



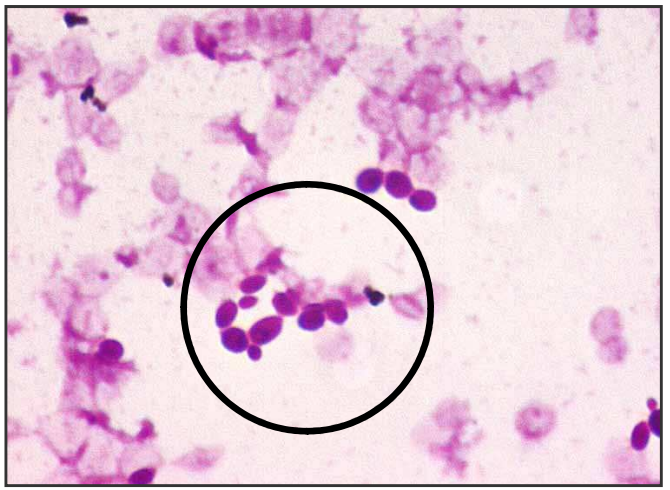


Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách
kandidy

hlavní primární zdroje:

- **systémová kandidosa**
- **katétrové infekce, cizorodý materiál**

- **infekci předchází masivní kolonizace**
- **tendence k diseminaci a tkáňové invazi**

- **nemocní dlouhodobě léčení ATB**
- **imunosuprimovaní a kriticky nemocní**

- **nález kandidy v HK je obvykle závažný a vyžaduje neodkladnou intervenci**
- **kandidemie často znamená těžký stav obtížně ovlivnitelný terapeuticky**