

Antimikrobiální terapie 7

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 15. 4. 2009



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Sulfonamidy

Nejstarší antimikrobiální látky (*Domagk 1935*)

Při syntéze nových azobarviv připravil Klarer a Mietzsch 1932 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 erysipelem a výsledky publikoval. Za svůj objev se stal Domagk nositelem Nobelovy ceny v r. 1939.

Prontosil rubrum je účinný pouze *in vivo*. Při zkoušce samotného chrysoidinu a sulfonamidu se zjistilo, že účinný *in vivo*, ale i *in vitro* byl pouze samotný sulfonamid, **prontosil album**, nazvaný **Dipron**. Tím končí domněnka o antibakteriálním účinku barviv.

Mechanismus účinku sulfonamidů - inhibice syntézy kyseliny listové

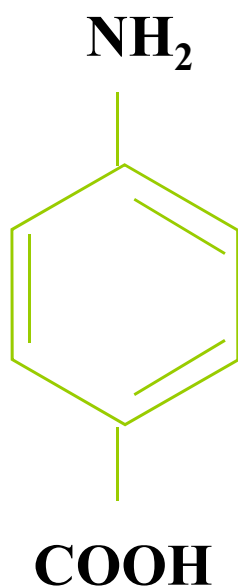
Kyselina listová je koferment nezbytný pro syntézu purinů a pyrimidinů, základních kamenů pro stavbu bakteriálních nukleových kyselin.

Bakterie včleňují sulfonamidy jako falešný kofaktor místo kys. p-aminobenzoové. Tím je znemožněna další syntéza, biologická reakce se zastaví a bakterie hyne.

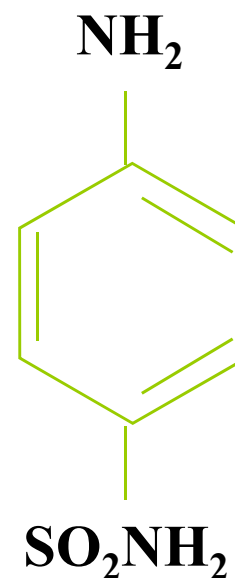
PRINCIP ÚČINKU SULFONAMIDŮ

Sulfonamidy při tvorbě dýchacího kofermentu

- **kyseliny listové - nahrazují jako nepravý substrát kyselinu para-aminobenzoovou a tím zastavují růst citlivých mikrobů.**



**kyselina
para-aminobenzoová**



sulfonamid

Vlastnosti prvních sulfonamidů pro všeobecné použití

Rychlé vstřebávání po podání p.o., krátké přetrvávání účinných hladin, nutnost vysokých dávek (0,1-0,5g/kg/den rozděleně po 4 hod.), vylučování pouze ledvinami, špatná rozpustnost v kyselé moči, často nausea, vyrážky, při vysokých dávkách cyanóza.

Injekční přípravky silně alkalické pouze pro podání i.v. Účinné na *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* *N.gonorrhoeae* i *meningitidis*.

Praktické použití sulfonamidů

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 - kotrimoxazol.

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 krve tvorby – agranulocytóza, aplastická anemie**

TRIMETOPRIM - 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%. Tablety 100 a 200mg, injekční forma ve formě laktátu je u nás nedostupná. Blokuje tvorbu buněčné kys. listové inhibicí dihydrofosfátreduktázy, působení je bakteriostatické.

TRIMETOPRIM - účinnost

Působí na široké spektrum gram+ i gram- mikrobů, vedle toho i na rody *Naegleria*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis carinii* zvláště v kombinaci s některými sulfonamidy. Kombinace se sulfametoxazolem 1:5 zvyšuje 10x účinnost jednotlivých komponent vůči bakteriím. V r. 1971 se začal používat ve Finsku samotný trimetoprim zvláště při infekcích močových cest, působí však i na *S.typhi*. Není teratogenní, může být nevolnost, zvracení, vyrážka.

KOTRIMOXAZOL

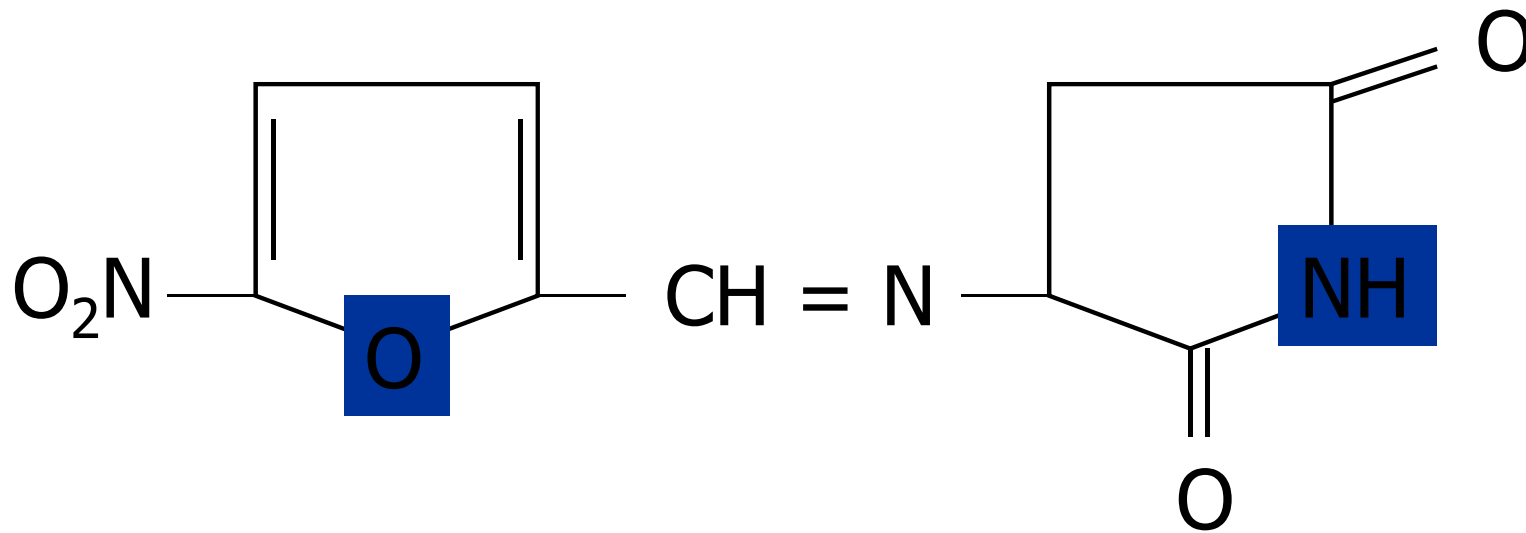
Kombinace trimetoprimu se sulfametoxazolem v poměru 1 : 5 byla 1969 připravena v laboratořích Welcome (nyní GSK).

Účinnost je synergická, působí až 10x účinněji než jednotlivé komponenty a **výsledek je baktericidní i tam, kde jsou sulfonamidy neúčinné.**

Kotrimoxazol

- **Kombinované chemoterapeutikum se širokým spektrem**
- **Streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomycety, nokardie, chlamydie.**
- **Částečně citlivé: E. coli, proteus, klebsiela, hemofilus, stafylokoky, enterokoky, některá protozoa (pneumocystis, toxoplasma, plasmodia)**
- **Per os- téměř úplná absorpce**
- **T_{1/2} 12 hod**
- **Vysoké koncentrace ve tkáních, plicích, ledvinách, proniká do nitrooční tekutiny, žluči, prostatického sekretu, bronchiálního sekretu**
- **Vazba na bílkoviny 45%**
- **Indikace: lék volby u IMC, prostatitidy, pneumocystové pneumonie, alternativa u bronchitidy, sinusitidy, enteritidy,**

Nitrofurantoin



Nitrofurantoin

- mechanismus účinku:

inhibice bakteriálních enzymů zajišťujících metabolismus cukrů. Baktericidní účinek, rezistence vzácná, potenciální toxicita

- spektrum účinku:

citlivé: E.coli, Citrobater/Salmonella, E.faecalis,
(+stafylokoky, streptokoky, Bacteroides)

intermed: Enterobacter/Klebsiella, E. faecium

rezist.: Proteus/Providencia/Morganella,
Pseudomonas, Acinetobacter

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

- $C_{\text{serum}} < 1$ $\mu\text{g/ml}$

(vyšší hladiny ve žluči a v mléce)

vylučování ledvinami

cca 40% v nezměněné formě

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 \Rightarrow málo NÚ
- vzácně vývoj rezistence
- obtížně nahraditelný !!

Lokálně: vagin. tbl, pasta a zásyp

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

Komunitní a nosokomiální infekce 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 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

základní 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 tzv. in and out katetrizace
- získané z uzavřeného systému permanentního katetru
- získané sběrem do adhezivních sáčků u dětí
- získané suprapubickou aspirací moči z močového 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 a funkčních 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

dříve: ATB 10-14 dní

nyní: krátkodobá, racionální, účinná ,vyššími dávkami

U nekomplikovaných IMC dolních cest u mladších žen možné jednorázové podání (**kotrimoxazol, amoxicilin**). 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.

Akutní IMC

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