

Antimikrobiální terapie 6

Aminoglykosidy, kolistin, IKŘ

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 13. 4. 2010

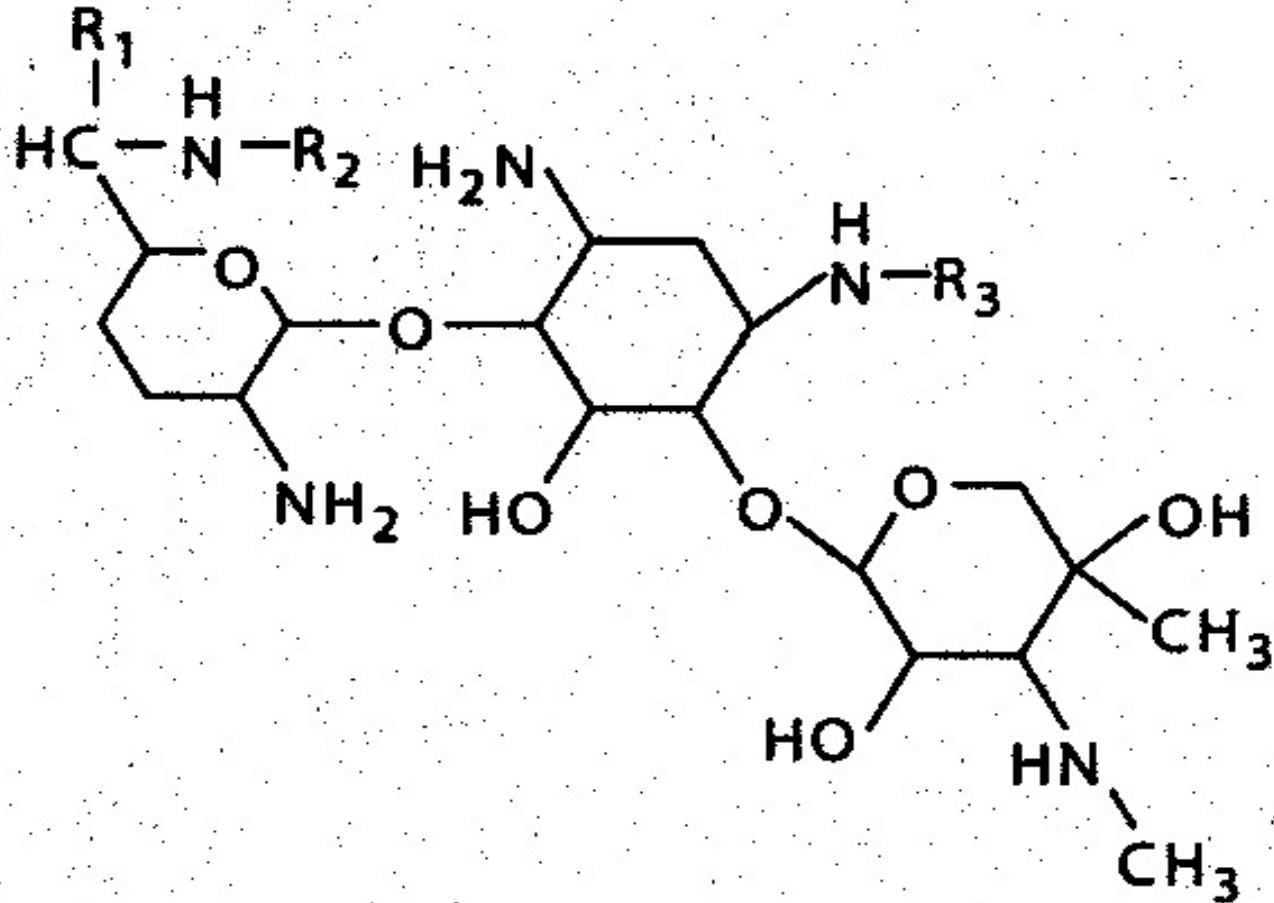


Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

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

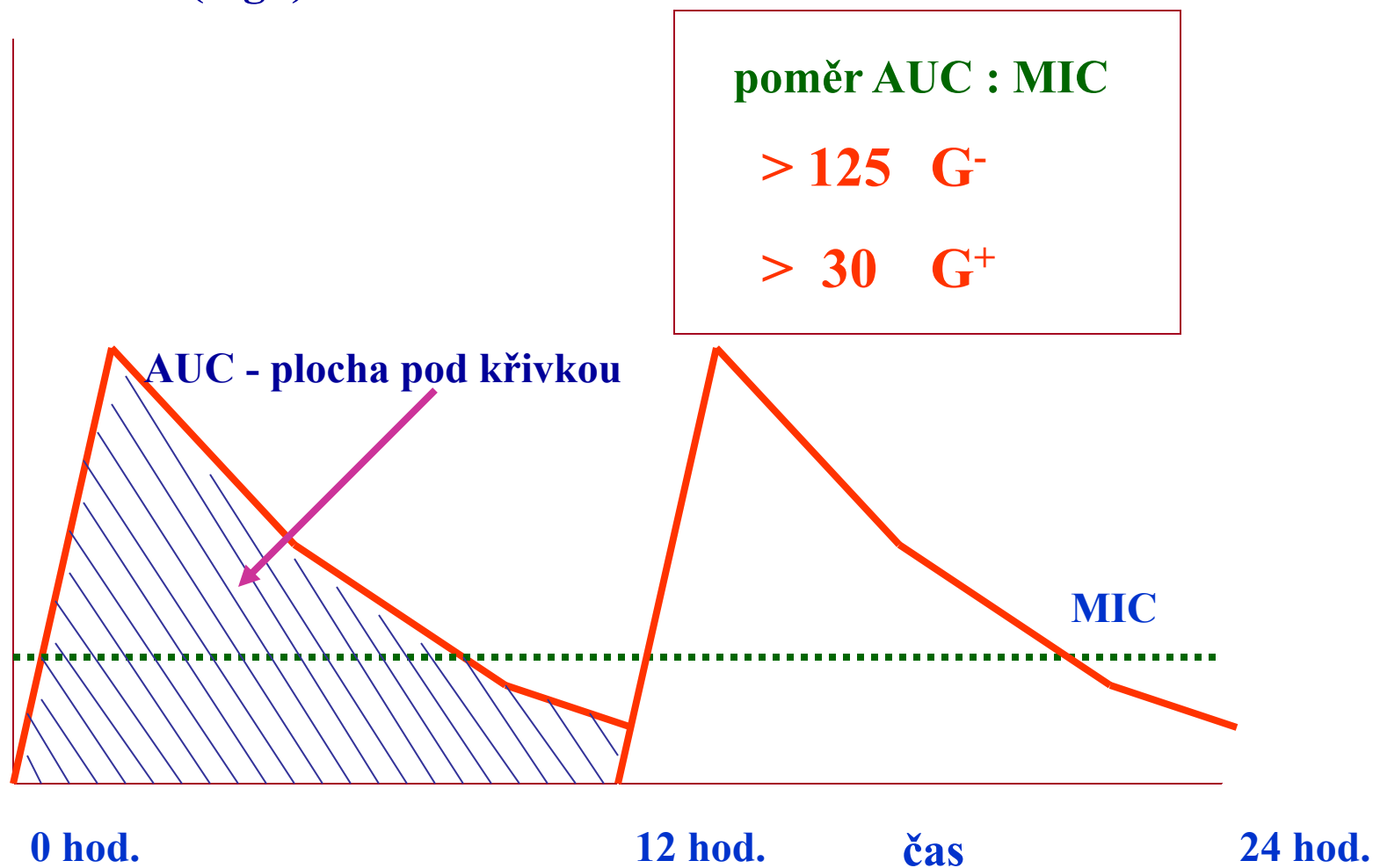


Mechanismus účinku

působení na 30S podjednotku ribozomu na začátku bakteriální proteosyntézy (**inhibice syntézy proteinů**) rychlý baktericidní účinek na bakterie , jak v klidové tak v růstové fázi

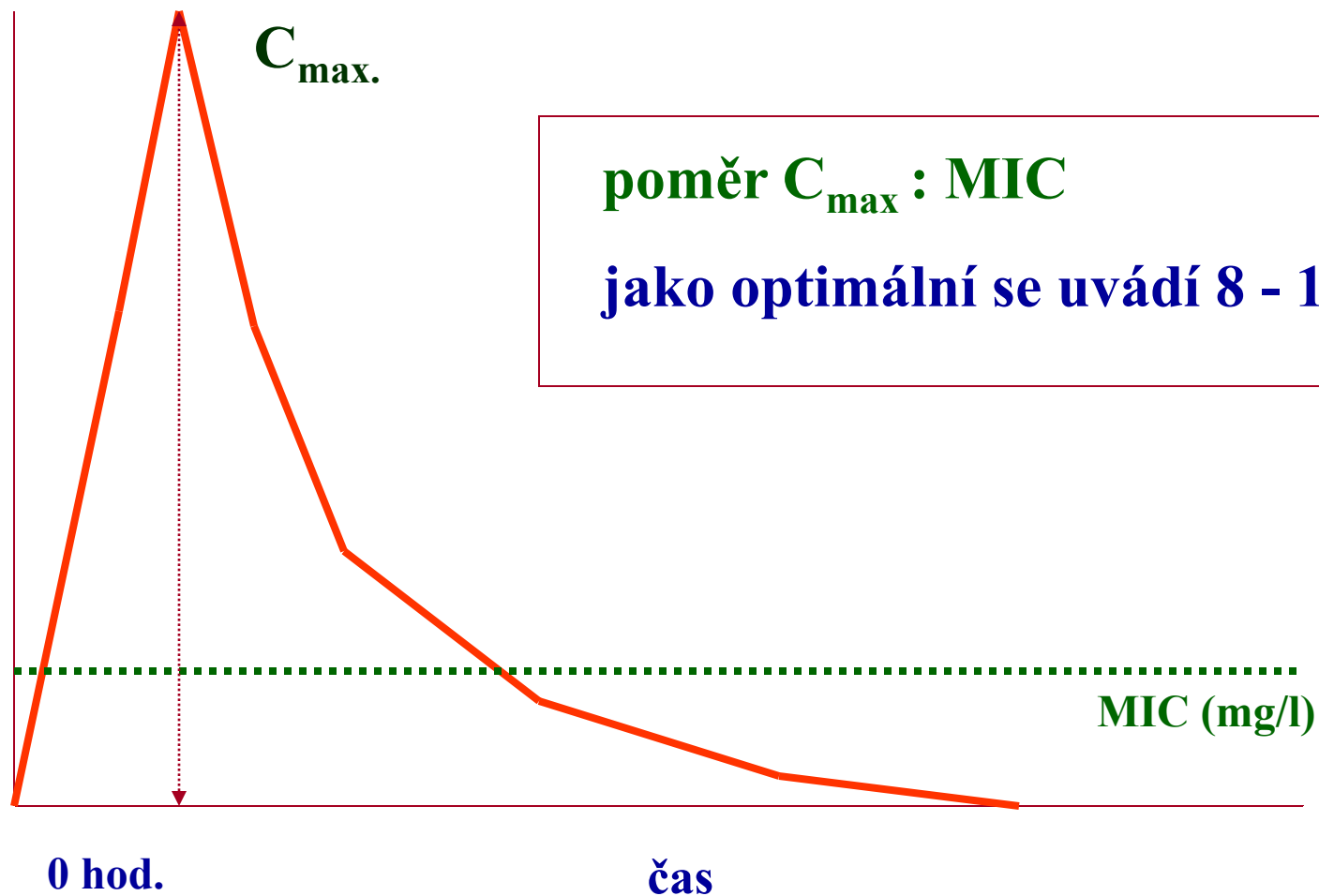
Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



poměr $C_{max} : MIC$

jako optimální se uvádí 8 - 10

Farmakokinetika AMG

- závislost **na koncentraci**, krátkodobá maximální koncentrace prohlubuje intenzitu baktericidního působení a prodlužuje postantibiotický efekt-
dávkování 1x denně
- **nevstřebávají se z GIT**
- **špatný průnik přes biologické bariéry** (hematolivorovou a hematoencefalickou bariéru)
- **distribuční objem - V_d (0,25-0,4 l/kg) tzn. distribuují se pouze do extracelulárního prostoru (TTC V_d 1,6l/kg)**

Pozn: V_d je děj, charakterizovaný rychlostí, se kterou je léčivo po podání distribuováno mezi jednotlivé části organismu zároveň rozsahem množství farmaka v organismu. V_d je objem tělních tekutin, ve kterém by se při rovnoměrném rozptýlení podaného množství farmaka vytvořila stejná koncentrace jako v krevní plasmě). V_d vyjadřuje vztah mezi podanou dávkou farmaka a jeho koncentrací v krvi. Klinický význam V_d spočívá v tom, že určuje velikost nasycovací dávky

vazba na bílkoviny: 10-30 %

biol. poločas: 2-3 hod

průnik do tkání: 10-30 %

do exsudátů: 20-50 %

do likvoru (zánět): 10-30 %

vyučování močí (99 %)

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 (polosynt.derivát Kanamycinu)
- **isepamicin** 1978 (polosynt. 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**

Spektrum účinku

především g- bakterie: enterobakterie, pseudomonády, ale i stafylokoky, některé i mykobakteria.

neúčinné na streptokoky, enterokoky, anaeroby, mykoplasmata, chlamydie...

Rozdělení AG

- streptomycin

- ostatní AG:

neomycinová sk.

NEO,

kanamycinová sk.

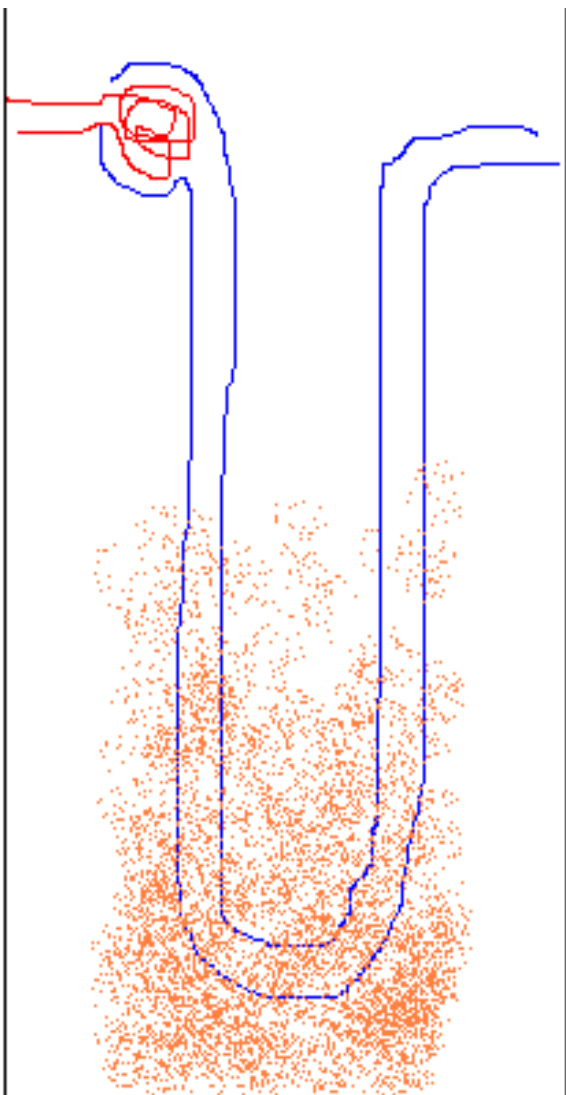
KAN, TOB, **AMI**

gentamicinová sk.

GEN, NET, ISE

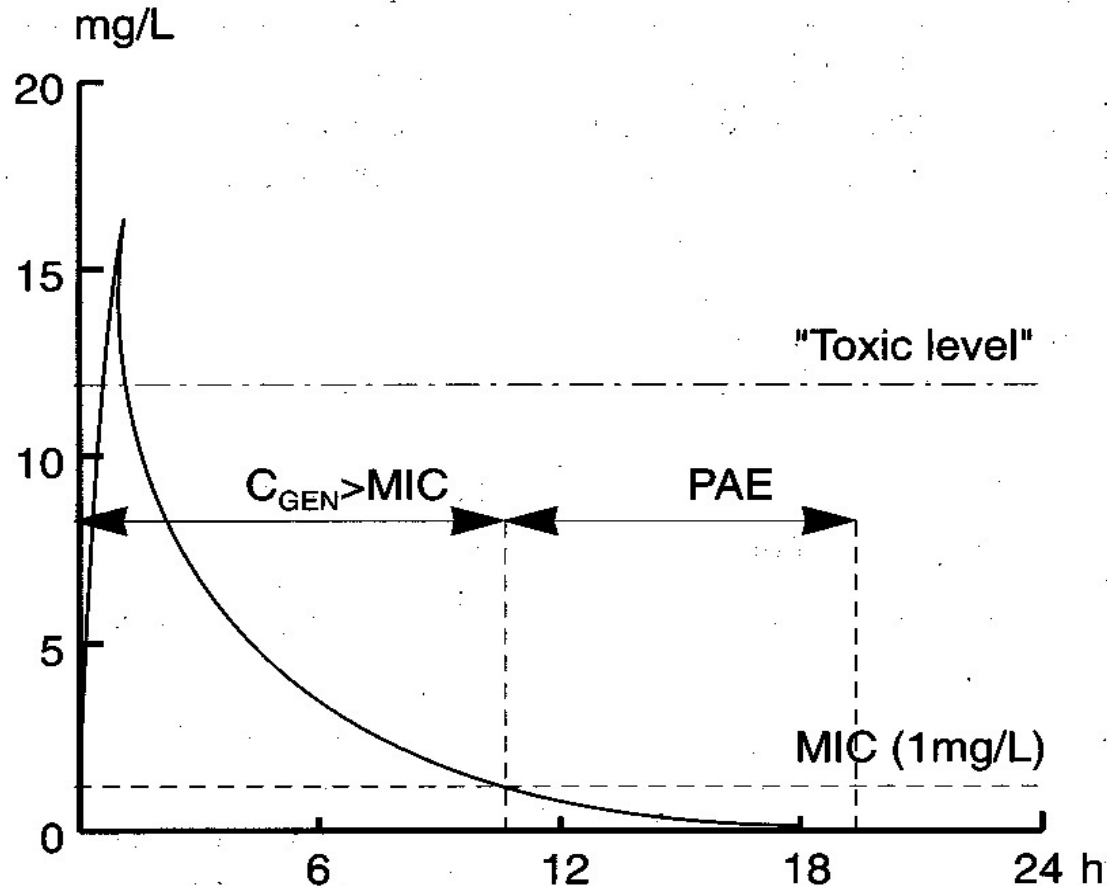
- (spektinomycin)

Toxicita AG



- vychytávání z primární moči je saturabilní děj
⇒ toxicita závisí na čase
nikoli na koncentraci
- **kumulace AG v buňkách**
pomalé vylučování
- **hrozí nekróza tubul.buněk**

Princip „once daily dosing“



účinek $\sim C_{max}$, PAE $\sim C_{max}$,

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)

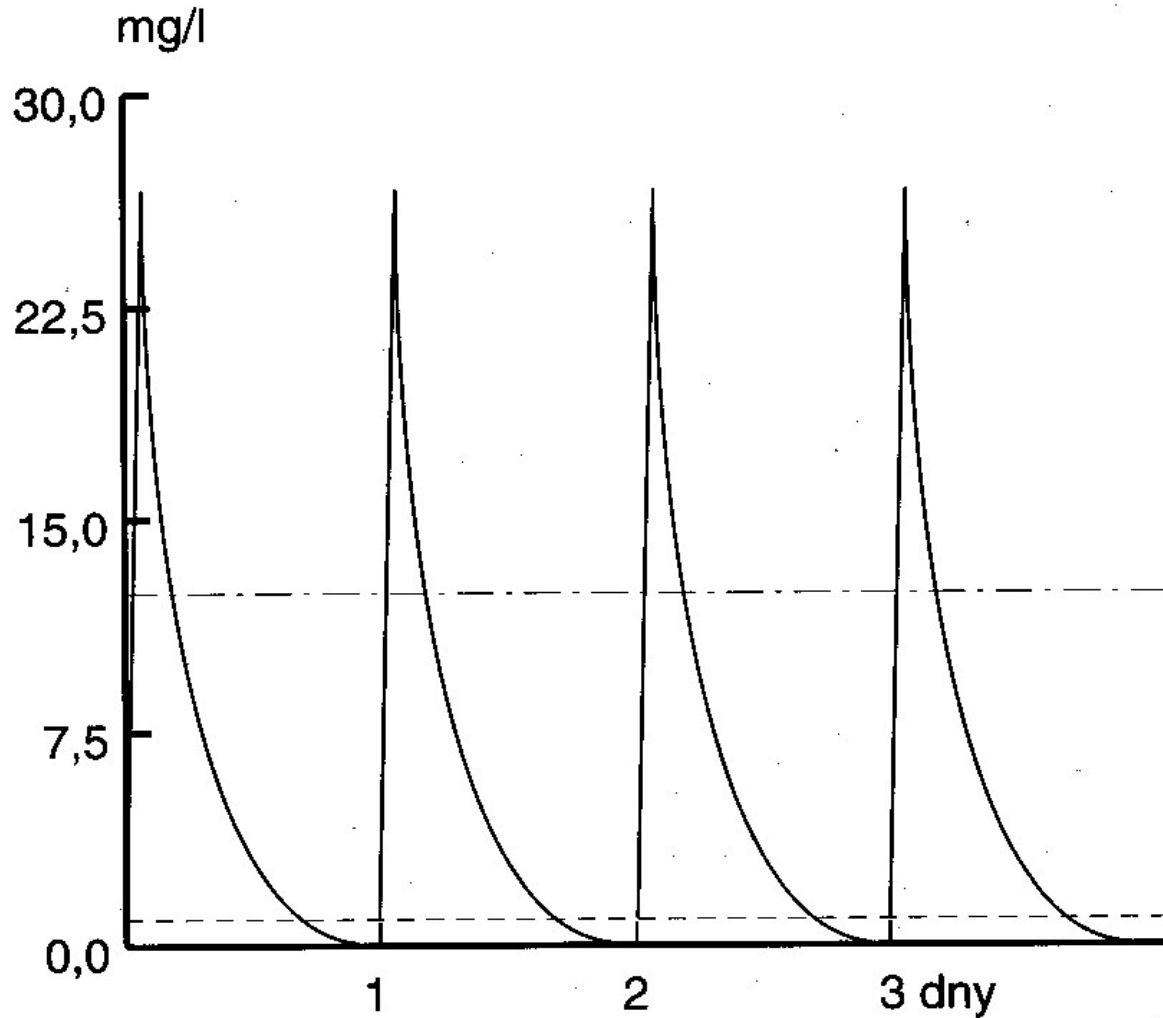
Gram+, evt. rezistentní Gram-

- nižší dávkování, dlouhá léčba
- podávání vícekrát denně

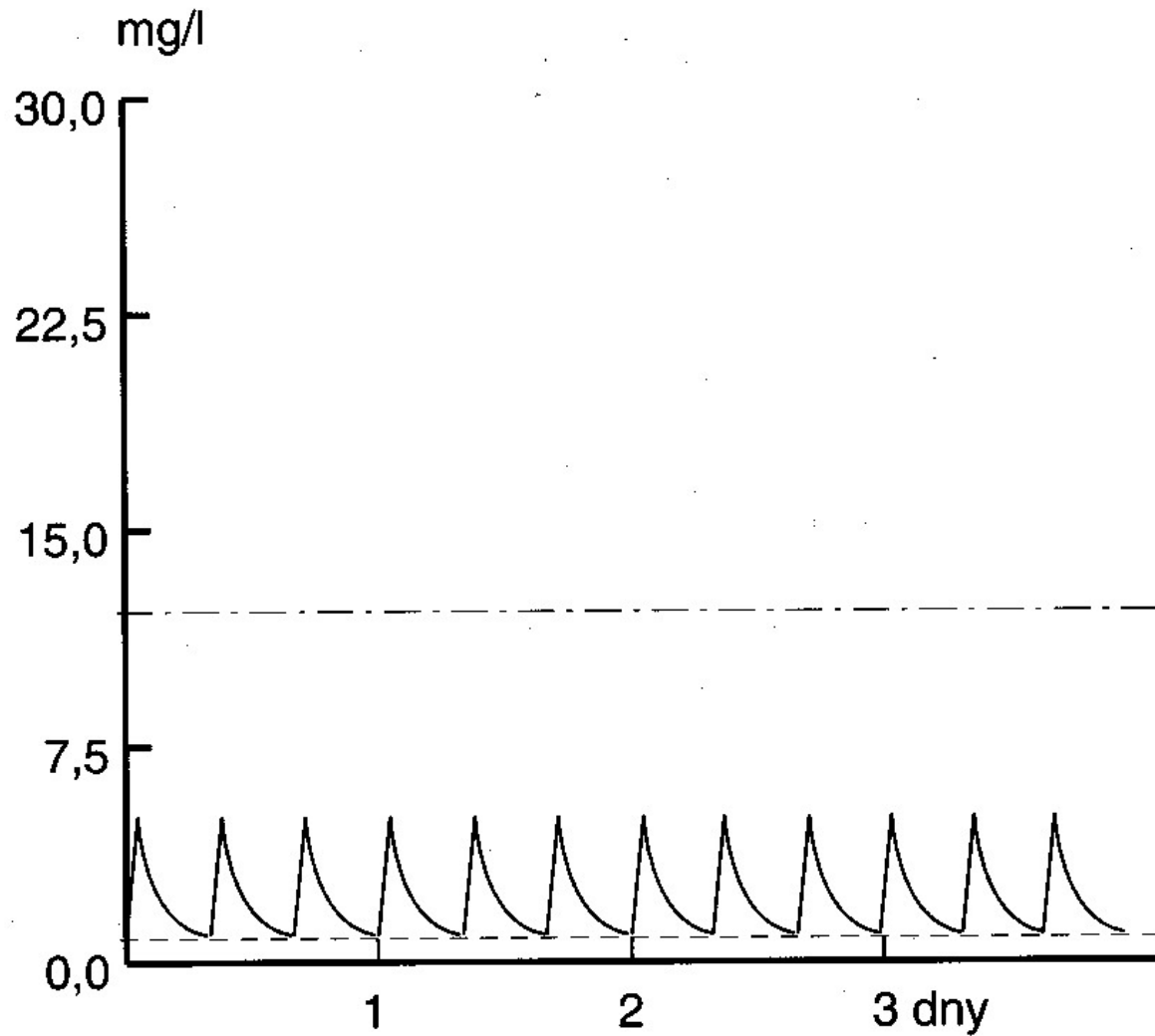
c) léčba IMC

- po léčbě přetrvává výskyt AMG v moči
 - poločas 30-700 hod, vyluč. až >20 dní
 - ochrana před ascendentní infekcí
 - negativní výsledek kultivace

„Čidní“ podávání: GEN 5 mg/kg/d



„Synergické“ podávání: GEN 3x 80 mg



Určení dávkového režimu

Dávkování: GEN: 3,5-7mg/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

$$\text{dávka} \cong V_d \cong \text{ECT}$$

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

Stanovení hladin antibiotik v krvi

MUDr. Renata Tejkalová
Antibiotické středisko
Mikrobiologický ústav FNUSA

Úvod

V naší nemocnici se stanovení hladin antibiotik provádí na Oddělení klinické biochemie

Princip: imunoanalýza FPIA (fluorescenční polarizační imunoesej)

Přístroj: Abbot AX SYM

Stanovujeme hladiny **gentamicinu** a **vankomycinu**, a to v režimu dávkování antibiotika buď 1x denně či kontinuální infuze nebo v režimu 2-3x denně

Gentamicin

Výsledek z biochemie v $\mu\text{mol/l}$ nutno vydělit 2 a dostaneme výsledek v mg/l

- **1x denně v infuzi:** (Hartfordův nomogram)

Hladina se měří 8 – 12 hod. po infuzi (biologický poločas gentamicinu) a dle výsledku se upravuje interval dalšího podání ATB takto:

hladina 10 hod. po 1. podání (mg/l):

0 – 5

5 – 7,5

7,5 – 9,5

čas dalšího podání:

24 hod. po 1. dávce

36 hod. po 1. dávce

48 hod. po 1. dávce

- **Režim 3x denně:**

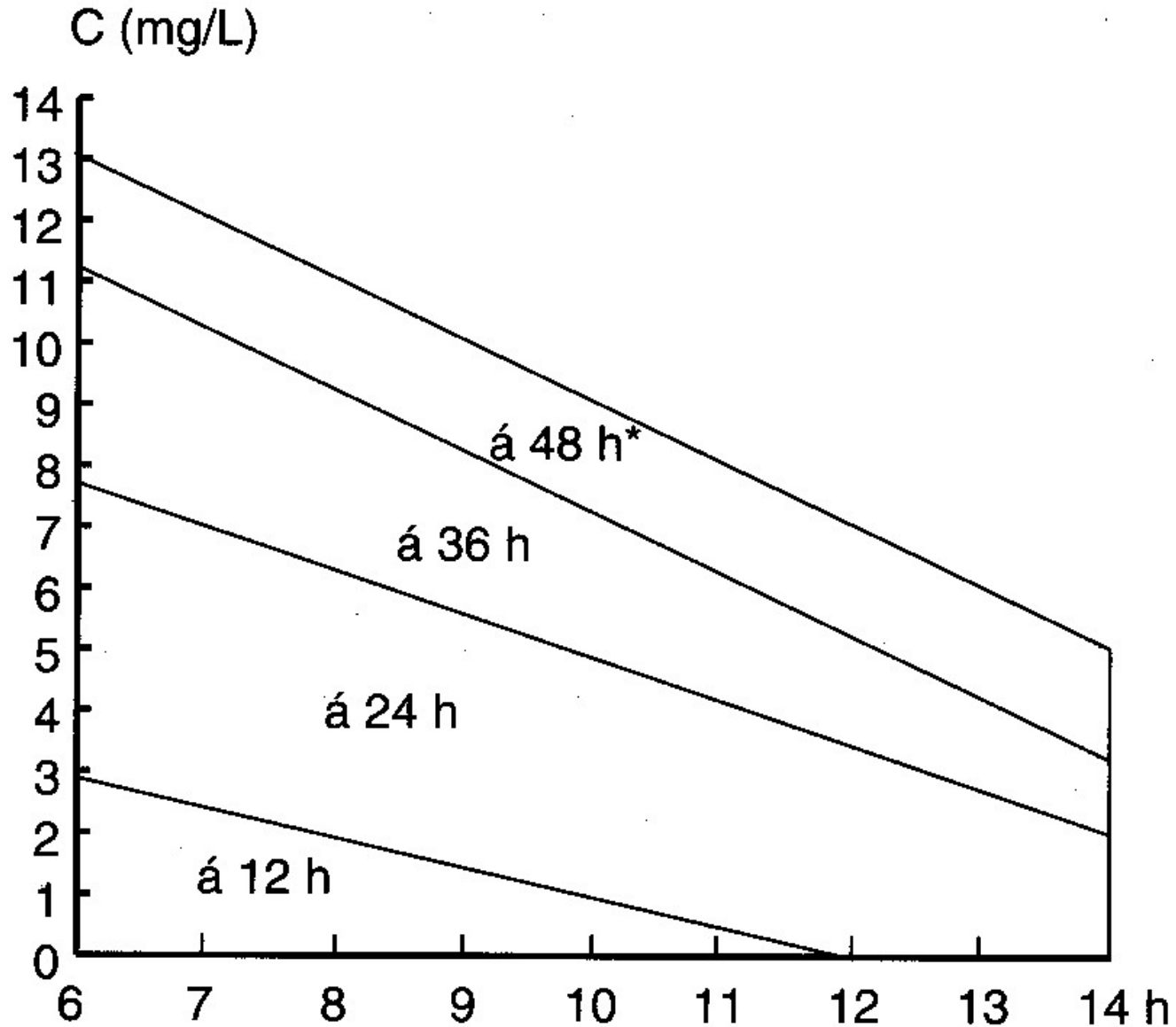
Stejně jako u vankomycinu

Odběr po 3. – 4. dávce ATB, nutné dva odběry:

- první (maximální dávka): 30 – 60 min. po vykapání infuze – hladina 4 – 10 mg/l

- druhý (minimální dávka, důležitá kvůli toxicitě): těsně před podáním ATB – hladina pod 2 mg/l

Hartfordův nomogram



Nežádoucí účinky

- ototoxicita- irreverzibilní děj, často po opakované expozici
- nefrotoxicita- až renální selhání, pozor na kombinace AG + Vanko, + AMP B, +clinda,+ cef I. gen.,+ furosemid
- neuromuskulární blokáda- obvykle na JIP při kombinaci AG s dalšími léky

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 bakterie**
- **opouzdřené bakterie**
- **intracelulárně uložené bakterie**

AG se nevylučují nebo málo vylučují na sliznice

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

Polymyxiny

- Polymyxin B izolován 1947 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 - 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
- účinek **závislý na koncentraci**
- spektrum účinku: **výlučně G- včetně pseudomonád**
- nevstřebává se z GIT, proto pouze i.v.
- **špatný průnik přes biologické bariéry** (hematolikvorovou 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, diuretiky

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

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

Indikace: sepse, pneumonie, IMC vyvolané rezist. kmeny

Infekce krevního řečiště

Cíle a význam mikrobiologického vyšetření IKŘ

Cíle:

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

Význam:

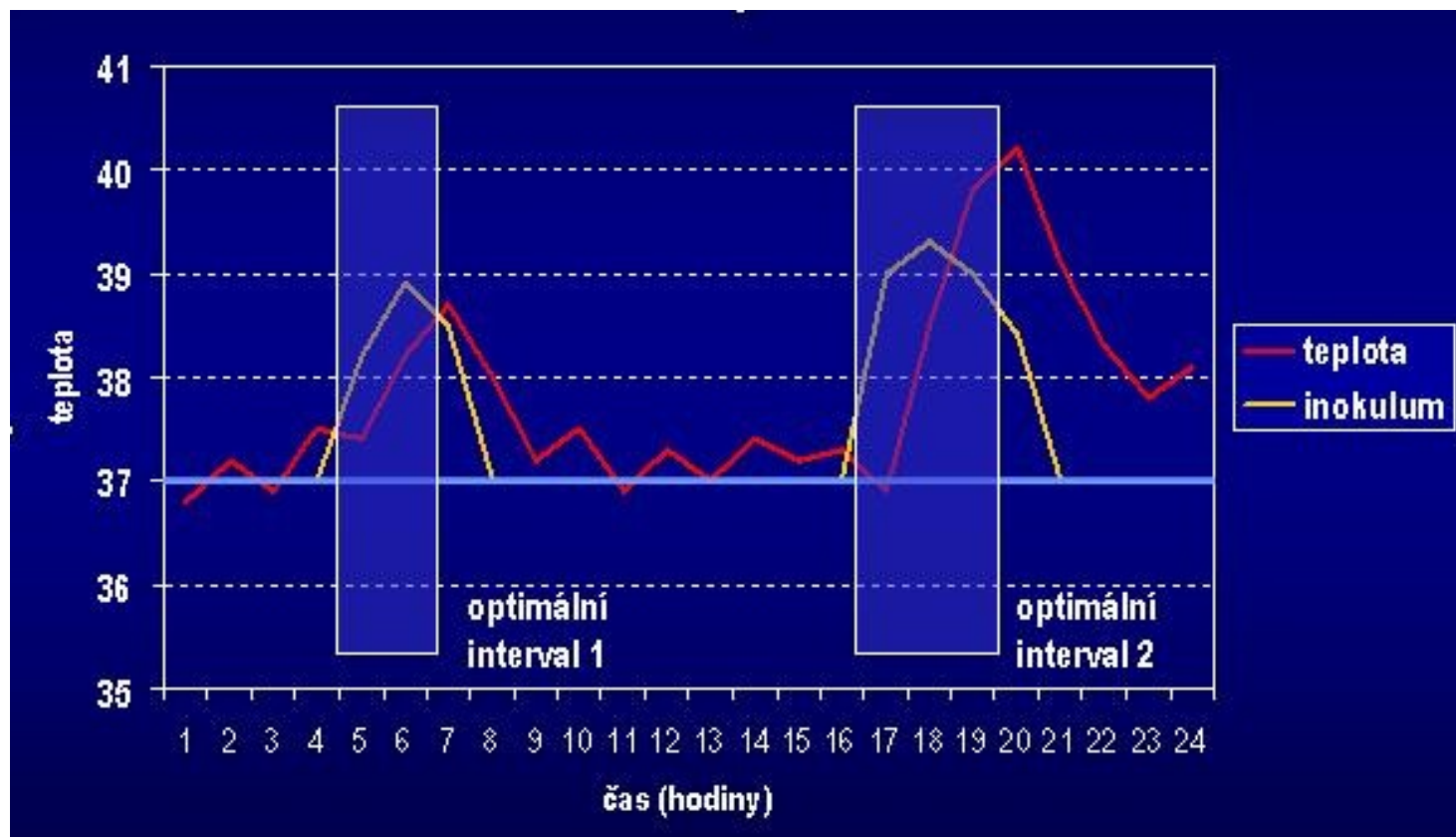
- průkaz etiologie infekčního procesu při známé diagnóze
- podnět pro další diferenciálně diagnostický postup

Hemokultivační vyšetření - optimální parametry

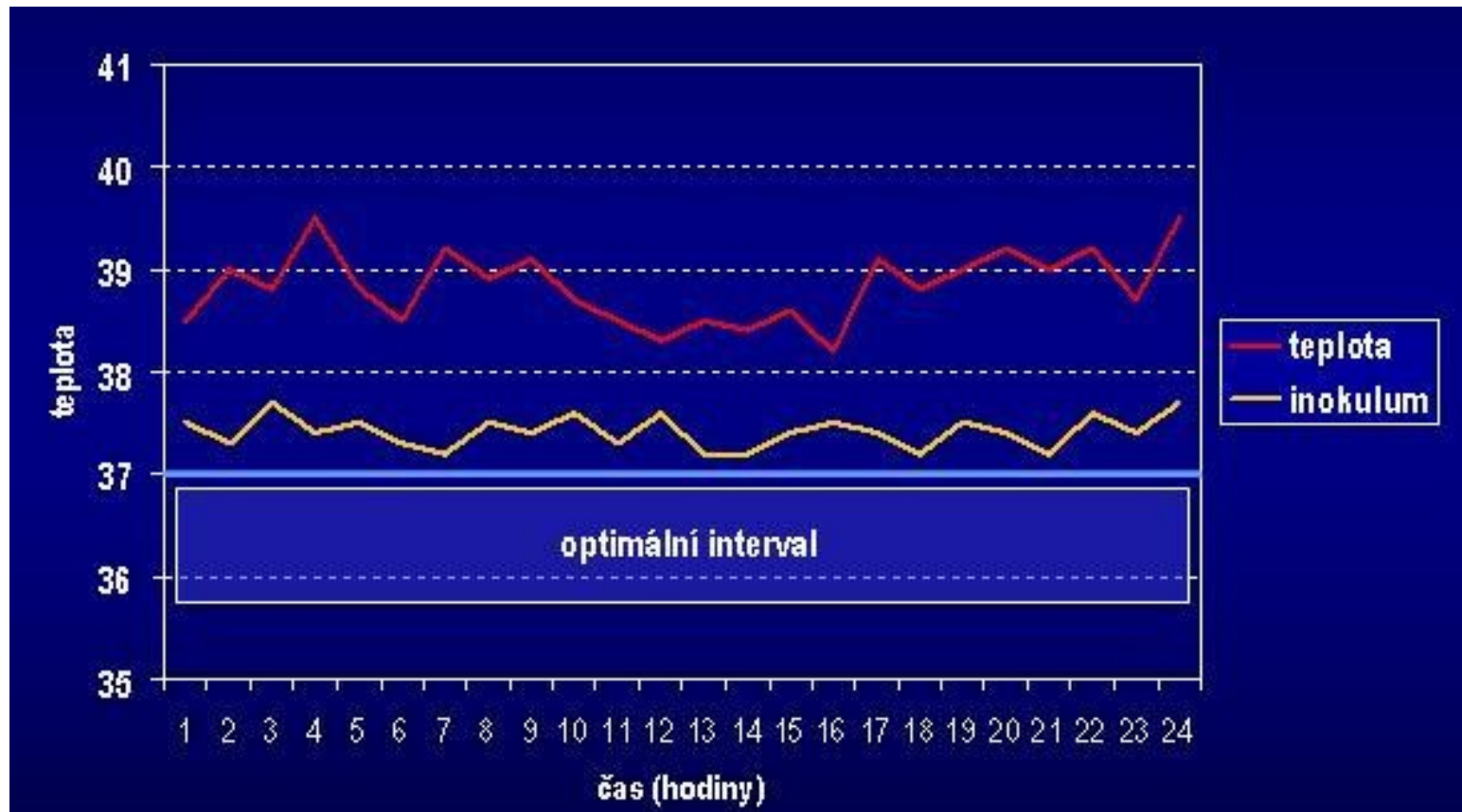
- optimální **načasování** odběru hemokultur
- optimální **počet** hemokultur
- optimální **objem** vzorku krve
- optimální **místo** odběru hemokultury
- odběr hemokultur a podávání **antibiotik**

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% bakteriemií 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 katéetrovou 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 suspekci 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 katéetrového 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

system Bact Alert

typy lahvíček:

aerobní + ATB

zelená

aerobní bez ATB

modrá

anaerobní

oranžová

mykotické

šedé

telefonická konzultace s klinikem



Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách původci invazivních komunitních infekcí

přítomnost původce v krvi má vysoký patognomický význam

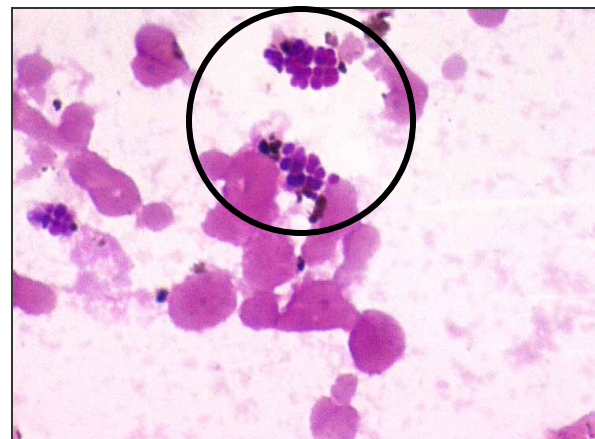
- ***Neisseria meningitidis***
 - meningokoková seps, purulentní meningitis...
- ***Streptococcus pneumoniae***
 - komunitní pneumonie, purulentní meningitis...
- ***Haemophilus influenzae typ b***
 - epiglottitis, purulentní meningitis, komunitní pneumonie ...
- ***Listeria monocytogenes***
 - meningitidy,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

Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách

Staphylococcus aureus

hlavní primární zdroje:

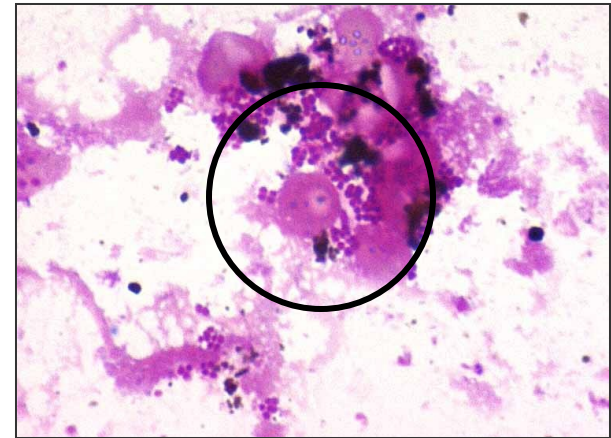
- endokarditis, septická tromboflebitis
 - infekce v místě chirurgického výkonu
 - katéetrové infekce
 - infekce kostí a kloubů
 - infekce cizorodých implantátů
-
- mimořádná schopnost diseminace
 - tvorba sekundárních ložisek
-
- nález v jediné HK je klinicky významný
 - nezbytnost průkazu primárního zdroje
 - nezbytnost terapeutické intervence



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

hlavní primární zdroje:

- infekce umělých implantátů
- katéetrové 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 diagnózy infekční endokarditidy
- izolovaný nález v jedné HK může znamenat kontaminaci
- každý průkaz viridujících streptokoků v HK vyžaduje precizní posouzení klinického významu nálezu



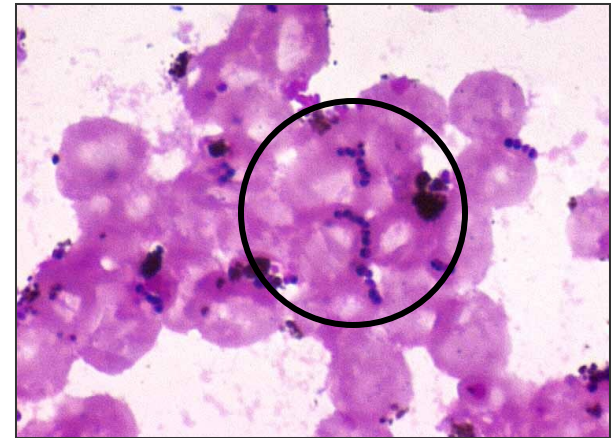
Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách enterokoky

hlavní primární zdroje:

- močové infekce
- infekce v místě chirurgického výkonu
- nitrobřišní infekce
- infekční endokarditida
- katéetrové infekce

- nepravděpodobná kontaminanta v HK
- terapeutická intervence závisí na zdroji

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



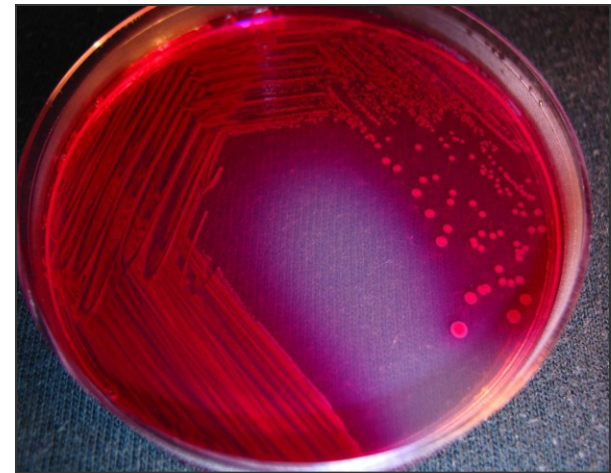
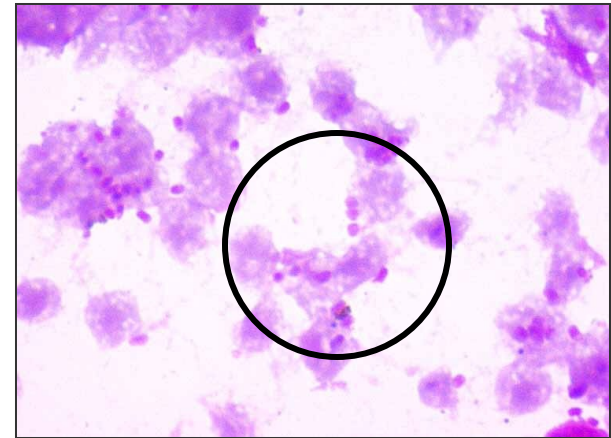
Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách

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
- katérové infekce (PSAE, SESP, AIBA)

- 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
- katérové 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

