

# Antimikrobiální terapie 9

## MUDr. Renata Tejkalová

**ATB pro rezistentní G+ infekce, MRSA, VRE**  
**Antibiotické středisko FNUSA 3. 5. 2011**



**Fakultní nemocnice  
u sv. Anny v Brně**

# ATB pro rezistentní G+ infekce

- Vankomycin (Edicin)
- Teikoplanin (Targocid)
- Linezolid (Zyvoxid)
- Quinupristin + dalfopristin (Synercid)
- Tigecyklin (Tygacil)
- Daptomycin

# Glykopeptidy

**vankomycin (1956)**

**teikoplanin (1978)**

**Mechanismus účinku:**

**Inhibice syntézy peptidoglykanu buněčné stěny**

**Rezistence:**

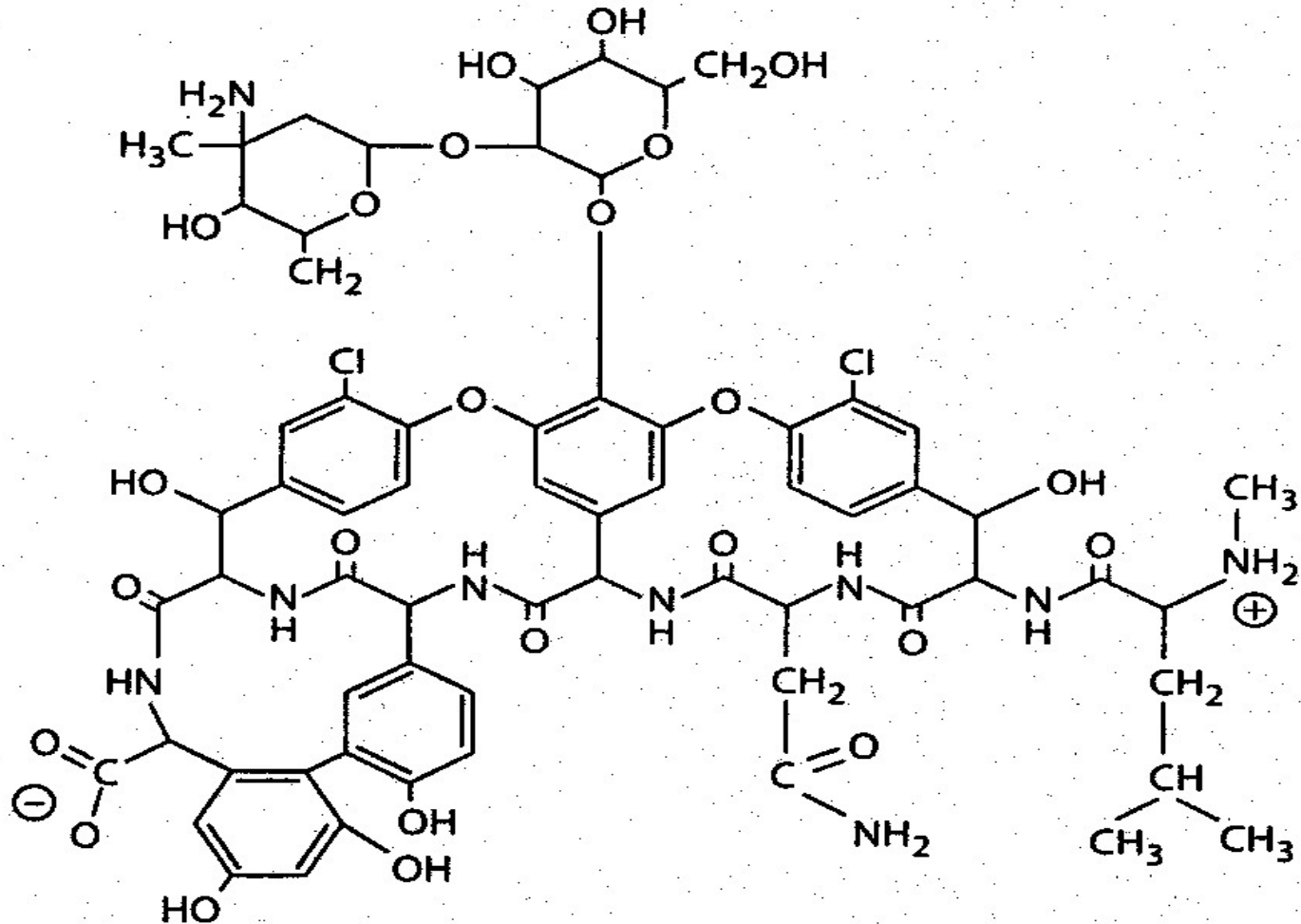
**Vzniká obtížně, ne během léčby, částečně zkřížená**

# Účinnost glykopeptidů

- stafylokoky
- streptokoky beta hemolytické
- korynebakteria
- peptostreptokoky
- propionibakteria
- klostridia
- aktinomycety
- enterokoky
- strept. alfa hemol.
- listérie
- stafylokoky – tolerantní kmeny, *Staph. haemolyticus*
- *Lactobacillus*
- *Leuconostoc*
- *Erysipelothrix*
- *Pediococcus*

# Vankomycin (Edicin)

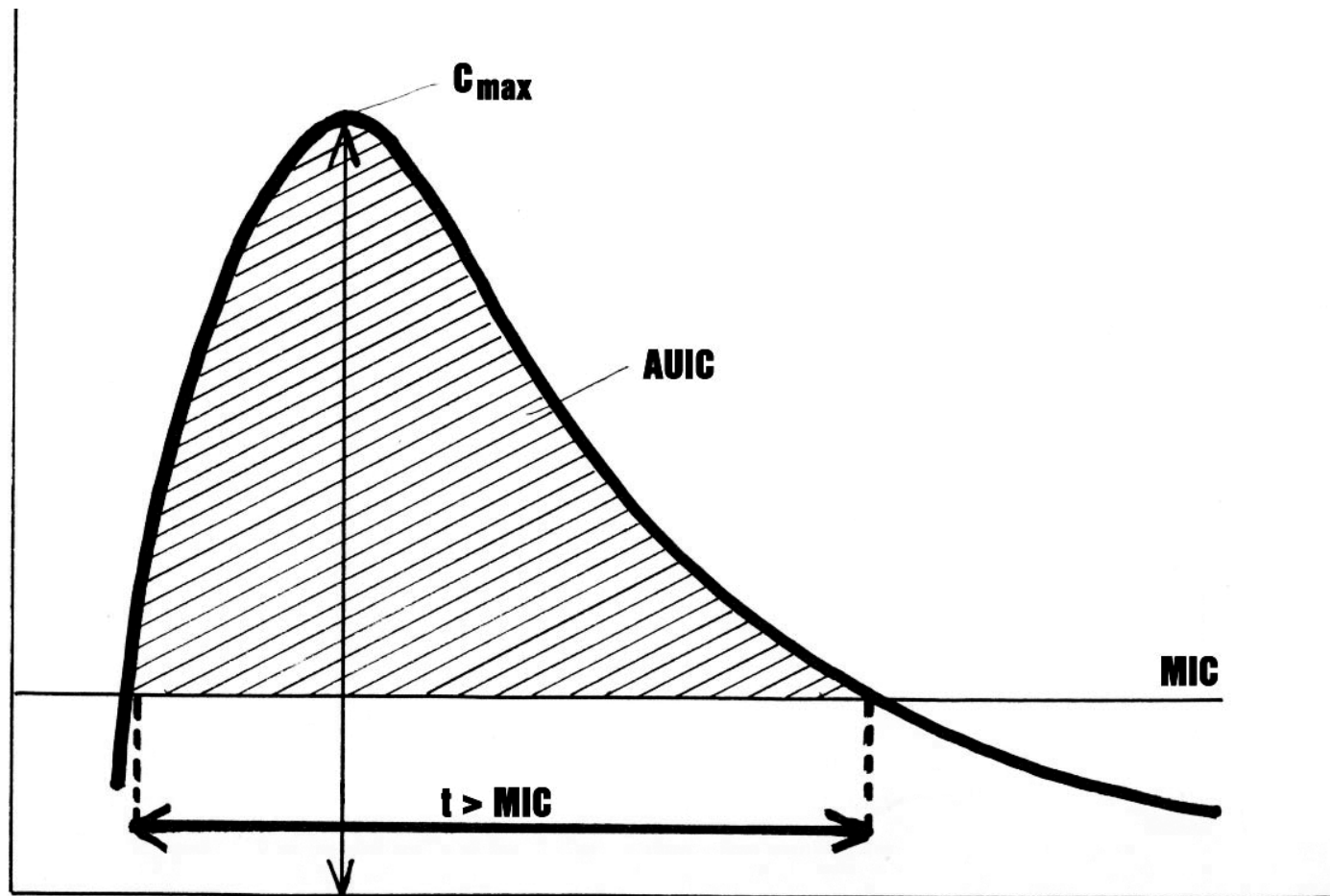
*Amycolatopsis orientalis* (*Streptomyces orientalis*)



# Vankomycin: Pk, Pd

- nevstřebává se z GIT
- distribuce odpovídající ECT ( $V_d$  0,6 l/kg)
- vazba na albumin cca 10%
- poločas 6-8 hod
- vylučování močí
- bez metabolizace
- Účinek: **time above MIC**
- PAE 1-3 hod

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby: **time above MIC**  
doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční  
koncentrace (MIC). Tento parametr se označuje „**t > MIC**“.



# Toxicita, NÚ

- původně časté NÚ (nečistoty)
- nefrotoxicita, ototoxická
- lokální flebitida
- alergie
- léková horečka
- Při rychlé aplikaci red man syndrom
- ojed'. neutro-, trombocytopenie

**nutno podávat v pomalé infúzi**

**(1g v 500 ml FR, kapat 60 min)**



# Dávkování vankomycinu

- dospělým 2 -3 g/den (2-4 dávky, kontinuální infuze)
- děti: 20-40 mg/kg

**Farmakokinetika :**

**individualizace dávkování, měřit hladiny !**

# 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

# Vankomycin

**Výsledek z biochemie v  $\mu\text{mol/l}$  nutno vynásobit koeficientem 1,47 a dostaneme výsledek v  $\text{mg/l}$**

**- Kontinuální infuze:**

měříme od druhého dne podání ATB, hladina 20 – max. 25  $\text{mg/l}$

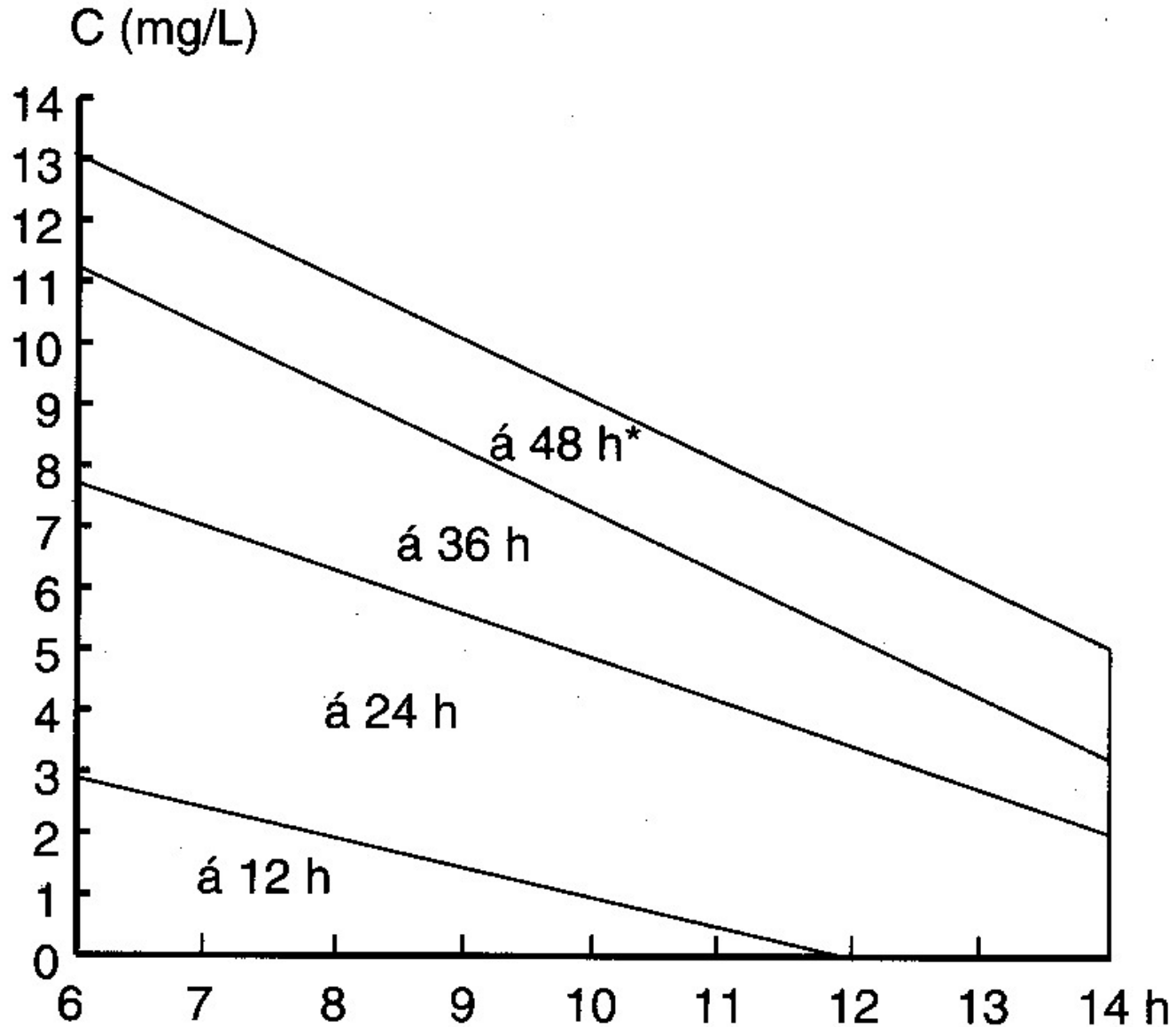
**- Režim 2x denně:**

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

- první (maximální dávka): 30 – 60 min. po vykapání infuze - hladina 20 – 40 $\text{mg/l}$

- druhý (minimální dávka, důležitá kvůli toxicitě): těsně před podáním ATB - hladina pod 10  $\text{mg/l}$  (lépe, když osciluje kolem 10, jinak hrozí nárůst kolonií rezistentních k vankomycinu)

# Hartfordův nomogram



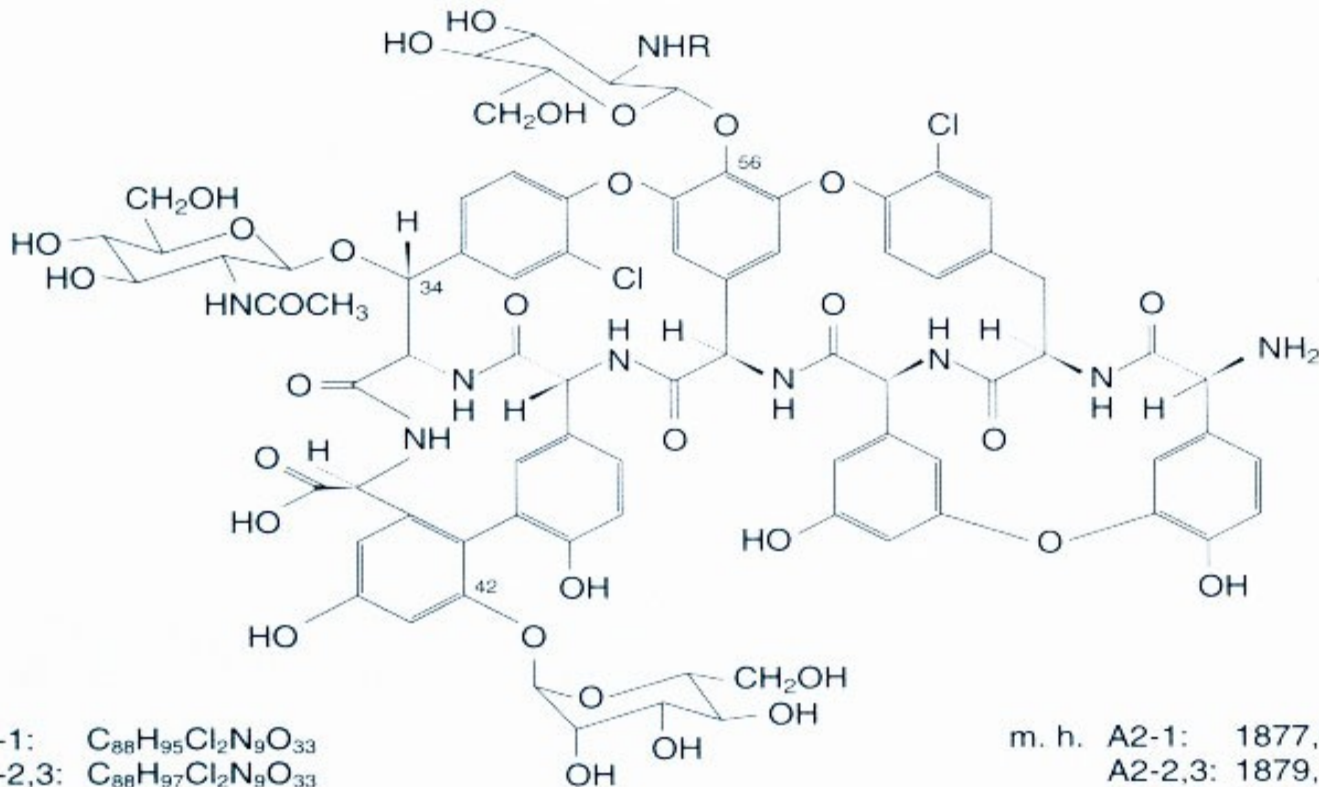
# Teikoplanin (Targocid)

*Actinoplanes teichomyceticus*

**2-4x vyšší účinnost na citlivé kmeny**

A2-1: R = (Z)-4-dekanová kyselina  
A2-2: R = 8-methylnonanová kyselina  
A2-3: R = n-dekanová kyselina

A2-4: R = 8-methyldekanová kyselina  
A2-5: R = 9-methyldekanová kyselina  
A3: C<sub>(156)</sub>-OH



A2-1: C<sub>88</sub>H<sub>95</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>33</sub>  
A2-2,3: C<sub>88</sub>H<sub>97</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>33</sub>  
A2-4,5: C<sub>89</sub>H<sub>99</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>33</sub>  
A3: C<sub>72</sub>H<sub>68</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>28</sub>

m. h. A2-1: 1877,7  
A2-2,3: 1879,7  
A2-4,5: 1893,7  
A3: 1564,3

# Farmakokinetika

nevstřebává se z GIT

velká molekula, vazba na albumin >90%

pomalý průnik do tkání

Velký PAE 2-10 hod

vylučování ledvinami > 95%

$V_d = 0,09 \dots 0,8-1,6 \text{ l/kg}$  dobrá distribuce do tkání)

$t_{1/2} = 20-30 \text{ min} \dots 32-176 \text{ hod}$  (90 hod)

**nutnost nasycovacího režimu na úvod**

# **Toxicita, NÚ, dávkování**

- **nefro- a ototoxicita vzácně**
  - **ojed'. alergie, trombocytopenie, elevace JT**
  - **není mutagenní, teratogenní, karcinogenní**
  - **v graviditě nevyzkoušeno**
- 
- **Dávkování 1. 3 dávky nasycovací – tj po 12 hod. – 800 3x, pak 800 1 x**



# Indikace

- **G+ sepse**
- **infekční endokarditida**
- **infekce kostí a kloubů**
- **infekce měkkých tkání**
- **febrilní neutropénie**
- **enterokokové IMC**

**dekontaminace GIT, léčba *Cl. difficile***

# **VAN vs. TEI**

- **rychlejší nástup**
  - **PAE 1-2 hod**
  - **standardní farmakokinetika**
  - **měření hladin**
  - **nižší cena**
- **menší toxicita**
  - **PAE 2-10 hod**
  - **snášlivost**
  - **podávání 1x denně**
  - **možnost podat i.m.**
  - **není nutná zátěž tekutinami**

## **Lepší pro**

- **akutní stavy**
- **chirurg. profylaxi**

## **Lepší pro**

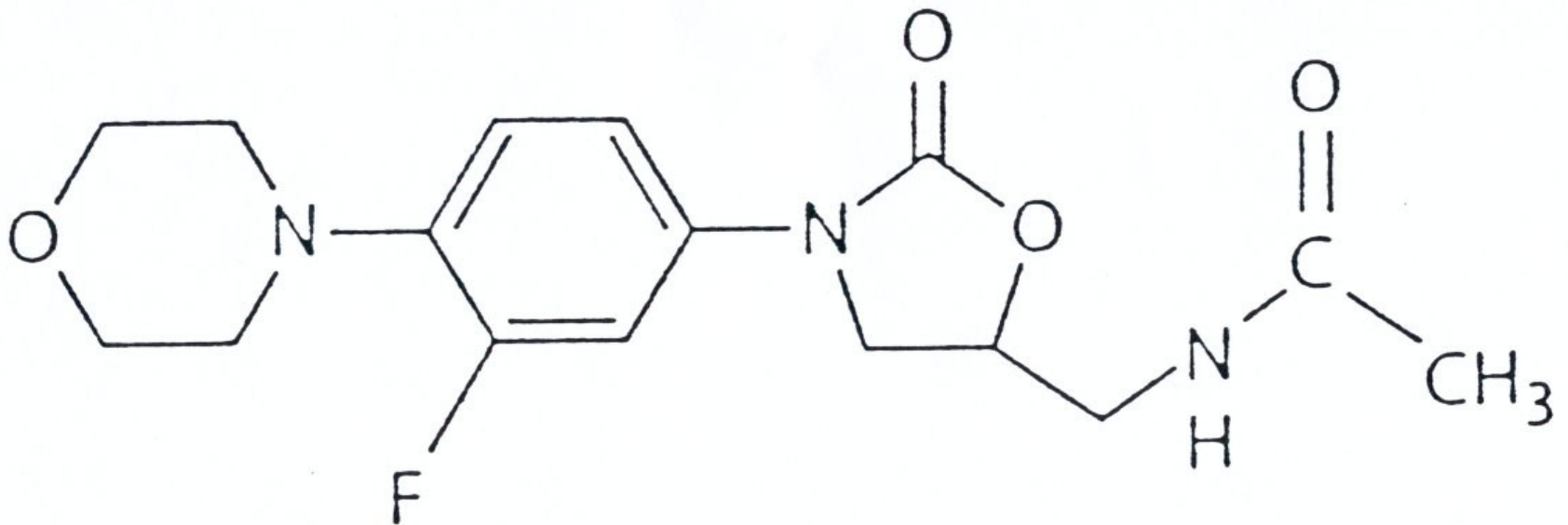
- **doléčení**
- **ambulantní léčbu**

**Linezolid**

**Quinupristin + dalfopristin**

# Linezolid

**unikátní ATB (chemoterapeutikum)**  
**Pharmacia → Pfizer**



**rezistence není zkřížená s jinými ATB**

# Linezolid

---

## účinek pouze na G+ bakterie:

Staphylococcus aureus  
koag.-negat. stafylokoky  
Enterococcus spp.  
Streptococcus pyogenes  
Streptococcus pneumoniae  
Listeria monocytogenes  
Corynebacterium spp.  
Bacillus spp.

Clostridium perfringens  
Peptostreptococcus spp.  
Fusobacterium spp.  
Prevotella spp.  
(Bacteroides spp.)  
  
(Mycobacterium spp.)

# Linezolid

---

**účinek primárně bakteriostatický  
(cidní na streptokoky a citlivé pneumokoky)**

**účinek time-dependentní ( $T > MIC$ )**

**PAE in vitro 1-2 hod, in vivo 3-4 hod**

**metabolizace zvl. v ledvinách**

# Linezolid

---

**vstřebávání výborné, i po jídle**

**distribuce je větší než ECT (V<sub>d</sub> 40-50 L)**

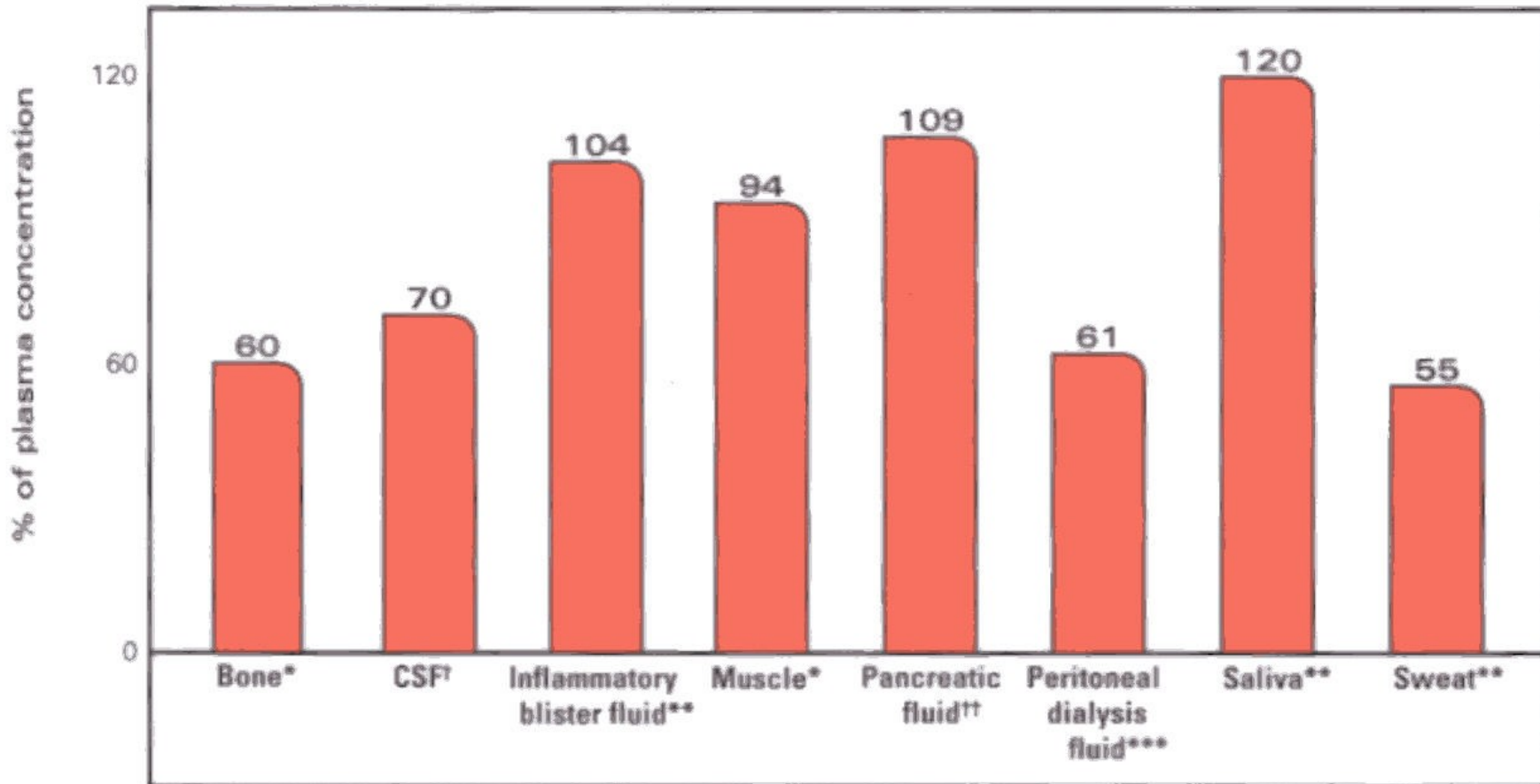
**vazba na bílkoviny 31%**

**biologický poločas cca 5 hod**

**vylučování močí (30% v původní formě)  
ve stolici 10%**

# Linezolid - průnik

Zyvox penetrates well into multiple body sites<sup>1-6</sup>



**epithelial lining fluid**

**4x víc než v séru**



# Linezolid

---

<b>GIT: průjem</b>	<b>4-8%</b>
<b>nauzea</b>	<b>3-6%</b>
<b>zvracení</b>	<b>1-4%</b>
<b>pachutě</b>	<b>1-3%</b>
<b>cefalea</b>	<b>1-6%</b>
<b>exantém</b>	<b>1-6%</b>
<b>kandidóza (DÚ a/nebo vagin.)</b>	<b>1-6%</b>
<b>postATB kolitida</b>	<b>0,2%</b>

**vzestup JT, pankreat. enzymů**

**KO: trombocytopenie, anémie, leukocytóza**

**iontové dysbalance**

# Linezolid

---

**neprokázána teratogenita ani genotoxicita  
kancerogenita - nezjišťována**

**u zvířat negativní vliv na reprodukci  
u dospělých reverzibilní,  
u mláďat ireverzibilní  
(interference s proteosyntézou v.s.)**

**ATB není registrováno pro léčbu osob <18 let**

# Linezolid

---

## ATB je registrováno pro:

- nozokomiální pneumonie
- komunitní pneumonie
- komplikované Gram+ infekce kůže  
a měkkých tkání
- infekce kostí a kloubů
- jiné Gram+ infekce
- Gram+ infekce u imunosuprimovaných osob
- infekční endokarditida

# Linezolid - dávkování

---

**Jednotné schéma: 600 mg á 12 hod, i.v. či p.o.  
(děti do 12 let 10 mg/kg á 8 hod)**

- včetně - starých osob, obézních osob, ICU
- osob s renální insuficiencí (evt. eliminace při HD)
  - osob s jaterní lézí

**Doba podávání 10-14 dní, maximálně 28 dní  
při léčbě IE opakovaně 6 týdnů (až 3 měsíce)**

# Linezolid - hodnocení

---

## Přednosti:

- nezkřížená rezistence
- u pneumonií: vysoké koncentrace v plicní tkáni,
- jednoduché podávání, snadný switch – p.o.
- málo NÚ, interakcí

## Nevýhody:

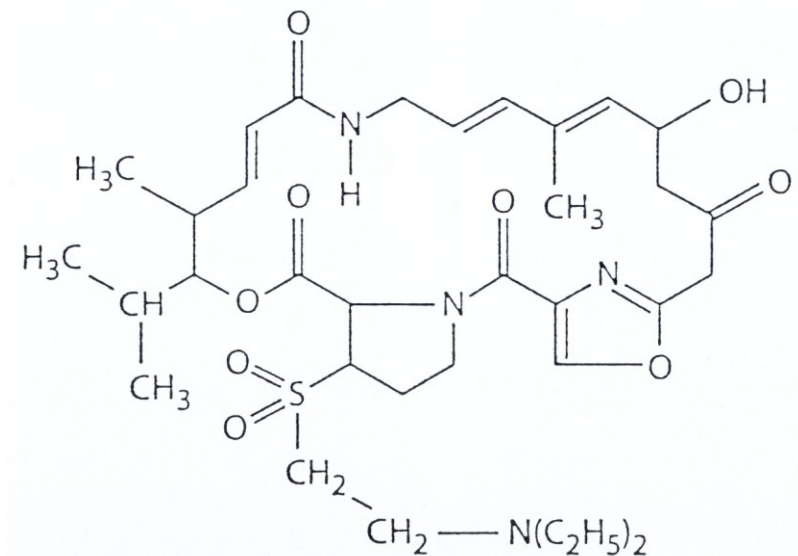
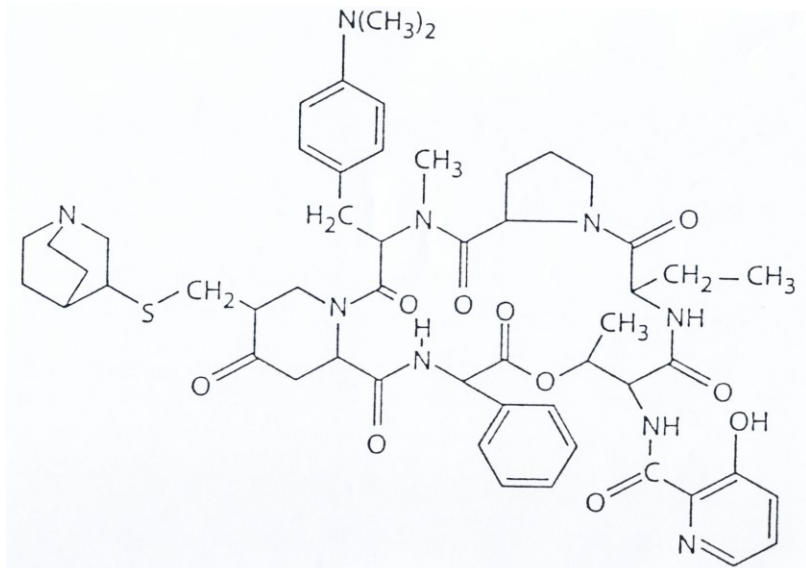
- omezené spektrum indikací
- rigidní dávkovací schéma
- vysoká cena

# Quinupristin / dalfopristin

**Rhone-Poulenc-Rorer**  
**Nyní Nordic Pharma**  
**peptidové**  
**makrolaktony**

**poměr hmotností 30:70**  
**(podle Pk parametrů)**

**synergistické působení**  
**→ až cidní efekt**



# Quinupristin / dalfopristin

---

*S. aureus*, vč. **MRSA**

koag.-negat. stafylokoky

*Streptococcus pyogenes*

*Strept. pneumoniae*

ostatní streptokoky

(vyjma *Str. bovis*)

***Enterococcus faecium***

(nikoli jiné enterokoky)

*Listeria monocytogenes*

in vitro:

*Neisseria* spp.

*Branhamella catarrhalis*

*Legionella* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Chlamydia* spp.

# Qp/dp - farmakokinetika

---

**ATB pouze v parent. formě**

**obě složky rychle metabolizovány, metabolity působí analogicky jako původní látka**

**distribuce odpovídá ECT**

**malý průnik do CNS a placenty, ale přestup do mateř. mléka nízký průnik do exsudátu**

**vylučování žlučí a stolicí (75-80%), zbytek močí hemodialýza neodstraní ATB z organismu**



# Qp/dp NÚ

---

**NÚ jsou závislé na dávce, nekumulat., reverzib.**

- **lokální reakce při vyšší konc. ATB v roztoku**
- **GIT obtíže**
- **slabost**
- **artralgie, myalgie (3,3-13%)**
- **exantém**

**KO: trombocytopenie, anémie, eosinofilie  
elevace jater. enzymů**

**neprokázána mutagenita, teratogenita,  
neprokázán vliv na fertilitu u zvířat  
(nicméně není registrováno pro osoby <18 let)**

# Qp/dp - použití

---

**Infekce vyvolané rezistentními kmeny  
stafylokoků  
E. faecium**

- **infekce kůže a měkkých tkání**
- **pneumonie (zvl. VAP)**
- **nitrobřišní infekce**
- **endokarditida**
- **infekce kostí a kloubů**
- **infekce CŽK a pod.**

# Qp/dp - použití

---

**Dávkování 7,5 mg/kg á 8 hod**

**stejně u**

- **starých osob**
- **obézních osob**
- **osob s renální insuficiencí**

**Nutno podávat pomalu, lépe do CŽK**  
**ATB je inkompatibilní s NaCl**

# Qp/dp - hodnocení

---

**záložní ATB, pouze pro rezistentní G+ infekce**

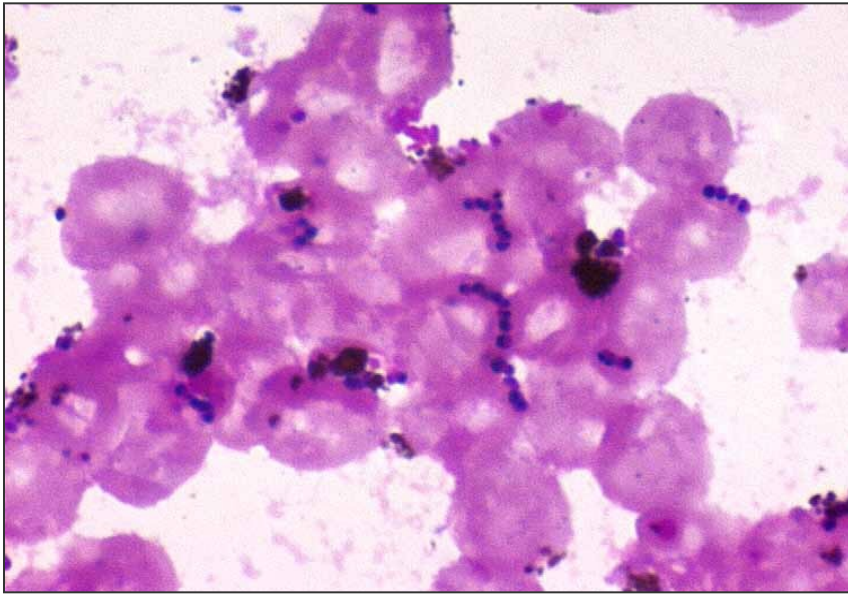
## **Výhody proti linezolidu:**

- **širší spektrum indikací, pro něž registrován**

## **Nevýhody:**

- **pouze i.v. inf.**
- **relat. časté lokální reakce**
- **komplikované podávání**
- **„díry“ ve spektru agens (*Str. bovis*, *E. faecalis*)**

# *Enterococcus faecalis*



# VRE

- **Poprvé zachyceny v r. 1986 na hematologických odděleních a transplantačních jednotkách v USA**
- **V ČR první záchyt v r. 1997 u pacientů na hematologické klinice FN Olomouc,**
- **Přenos rukama personálu, přístroji, pomůckami**
- **Jsou následkem nadměrné aplikace vankomycinu a mnoha širokospektrých ATB, ke kterým jsou enterokoky primárně rezistentní (cefalosporiny, fluorchinolony, aztreonam, klindamycin, metronidazol)**
- **Většinou pouze kolonizují střevo, ale mohou vyvolat i závažná endogenní nozokomiální onemocnění**
- **Byly izolovány i od zdravých jedinců (důsledek růstového působku avoparcinu (glykopeptidu) ve zvířecí stravě**

# E. faecalis, E. faecium, fenotypy

- V současné době je známo 5 fenotypů rezistence enterokoků k vankomycinu (A,B,C,D,E)
- Fenotypy Van A a Van B se mohou šířit mezi kmeny enterokoků i stafylokoků, fenotypy Van C, Van D, Van E jsou konstitutivní, nepřenosné
- Vlastní mechanismus rezistence enterokoků ke glykopeptidům je dán **tvorbou modifikovaných peptidoglykanových prekurzorů v buněčné stěně**, ke kterým se vankomycin váže jen slabě

# Terapie VRE

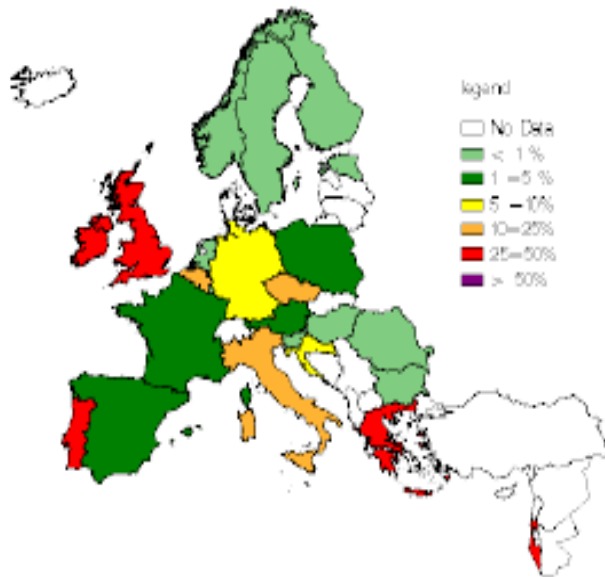
- Značně omezený výběr ATB
- *E. faecalis* má zachovanou dobrou citlivost k aminopenicilinům, které jsou lékem volby i u VRE
- *E. faecium* bývá často rezistentní k aminopenicilinům, glykopeptidy jsou vyřazeny
- Dobrá účinnost zůstává u CMP (nelze použít u onkologických pacientů), někdy TTC (nevhodný u sepsí), a vysoké koncentrace AG (pouze do kombinace s jinými ATB)
- Pro kmeny VRE je pak lékem volby oxazolidinon linezolid (Zyvoxid) nebo streptogramin quinupristin/dalfopristin (Synercid)
- Problém je vysoká cena a co dál začneme –li je používat masivně?



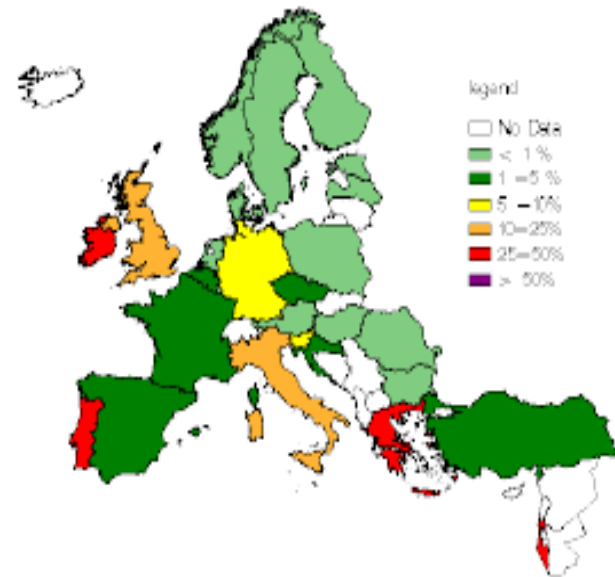
# VRE

**2002 8,4%, 2003 3,2%, 2005 14,1%, 2007 4,4%**

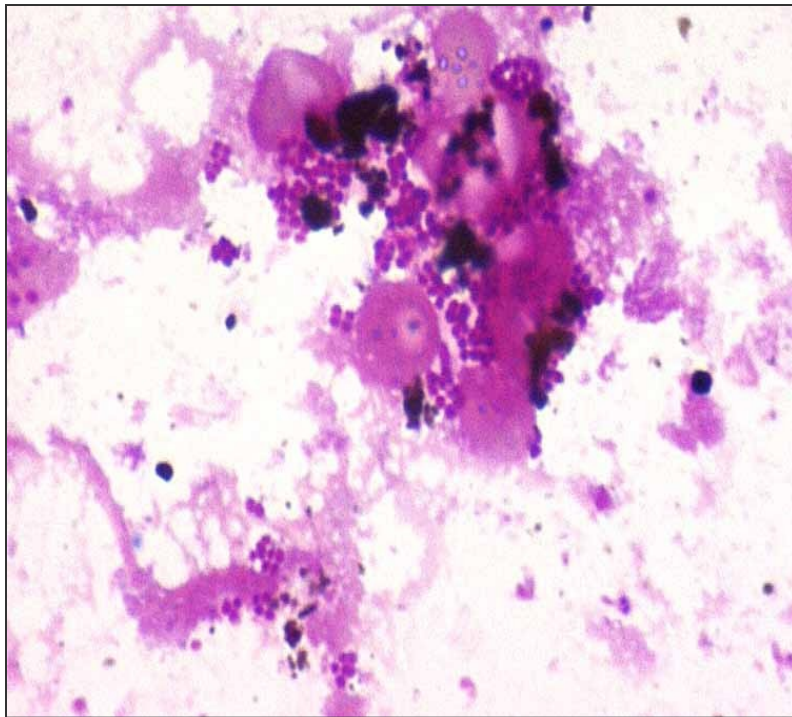
Proportion of Glycopeptides resistant *E. faecium* isolates in participating countries in 2005  
(c) EARSS



Proportion of Glycopeptides resistant *E. faecium* isolates in participating countries in 2005  
(c) EARSS



# *Staphylococcus aureus*



# *Staphylococcus aureus*

- významný lidský patogen
- u třetiny zdravých lidí jako komensál na kůži a sliznicích (nos, perineum, axila, vulva)
- při poruše přirozené odolnosti se projeví jako patogen
- onemocnění od banálních kožních infekcí až po závažné záněty vnitřních orgánů a smrtící sepse, otravy z potravin
- nozokomiální patogen
- odolný vnějším vlivům, odolává vyschnutí, teplotě do 60°C, některým desinf. prostředkům
- řada faktorů virulence- enzymy a toxiny (hemolyziny, enterotoxiny)

# *S. aureus* - historie vzniku rezistence

- 1928- A. Fleming objevil účinek penicilinu na koloniích kmene *S. aureus*
- 40 léta-výroba penicilinu ve Velké Británii a USA
- 50 léta – téměř 50% nemocničních kmenů *S. aureus* PNC rezistentní (produkce beta-laktamázy) z nemocnice šíření do komunity (v současnosti přes 80% *S. aureus* produkuje penicilinázu)
- 60 léta - na trh uveden meticilin (odolný vůči penicilináze *S. aureus*), posléze oxacilin aj. záhy první MRSA v universitních nemocnicích (Velká Británie)
- 70-80 léta - endemické až epidemické rozšíření MRSA ve větších nemocnicích
- 90 léta - rozšíření MRSA v malých nemocnicích
- dnes - MRSA i v komunitě

# MRSA - Mec A gen – determinanta methicilinové rezistence

- Rezistence MRSA k betalaktamovým antibiotikům je způsobena produkcí **alterované transpeptidázy 2a-(PBP2a)** kódované genem **mecA**
- **mecA** gen lokalizován na **SCC mec elementu (staphylococcal cassette chromosome mec)**
- *S. aureus* získal **mecA** gen patrně od koagulázanegativních stafylokoků

# Staphylococcal Cassete Chromosome mec SCC mec

- **SSCmec je unikátní mobilní element nesoucí:**
- **mec geny** (mecA gen, mecI-mecR1 regulátory exprese mecA genu) – rezistence k betalaktamům
- **ccr geny** (recombinase A a B) – geny odpovědné za excisi či integraci SSC mec elementu z nebo do chromozomů stafylokoků
- **transpozony** (rezistence k ATB)
- **integrované kopie plasmidů** (rezistence k ATB)
- **Doposud bylo identifikováno 5 různých SSCmec typů označených jako SCCmec I-V**

# Staphylococcal Cassete Chromocosome mec SCC mec

**Typ I** - vyskytoval se v 60 letech  
nese pouze mecA gen

**Typ II a typ III** – **typické nemocniční multirezistentní MRSA**  
převládající v 80 letech  
obsahující vícečetné geny rezistence  
obsahující transpozon Tr554(Ery R)  
obsahují inserční sekvenci IS431 s plasmidy  
rezistence k těžkým kovům

**Typ IV a V** – obsahují opět pouze mecA gen

**Typ IV** identifikován nejprve u komunitních MRSA, dnes rozšířen i u nozokomiálních, je vysoce mobilní-šíří se horizontálním přenosem. Je patrně odpovědný za nárůst prevalence MRSA v dnešní době

# MRSA – výskyt dnes

- Výskyt MRSA je ve světě v současné době největší v **USA (asi 60%)**, podobně v státech jižní Evropy a Velké Británie
- V **ČR** je zaznamenán vzestupný trend výskytu MRSA-ze 4% v r. 2000 na **14,% v r. 2009** (podle údajů NRL pro antibiotika)
- Výskyt MRSA v ČR v invazivních infekcích je od roku 2000 sledován celoevropským systémem **EARSS** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). [www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl)



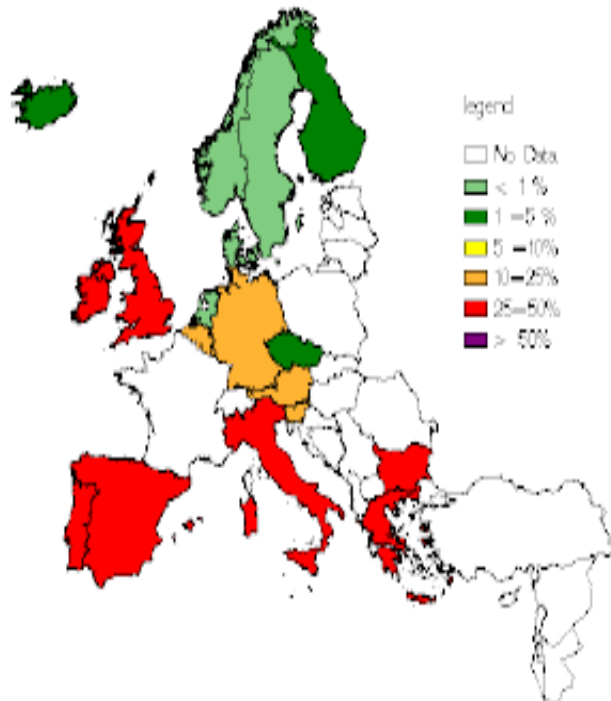
# MRSA

2000 4,7%, 2006 14,2%, 2007 14,1%, 2008, 2009  
dtto

[www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl)

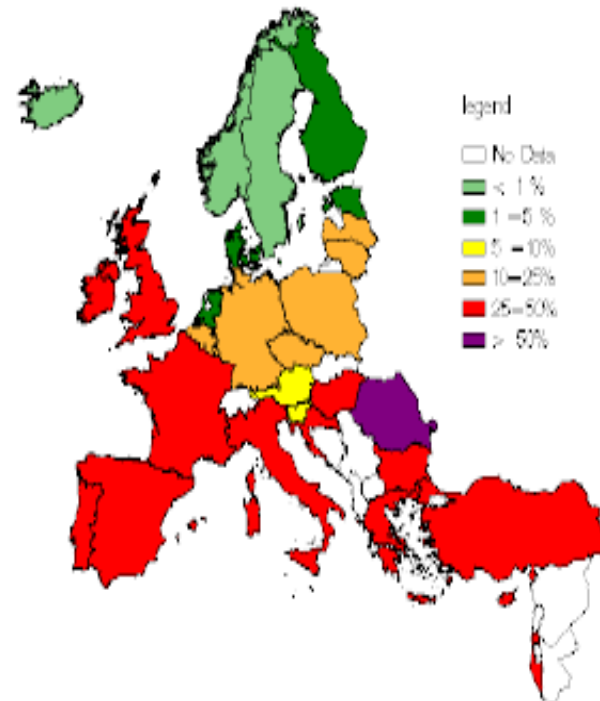
Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2000

(c) EARSS

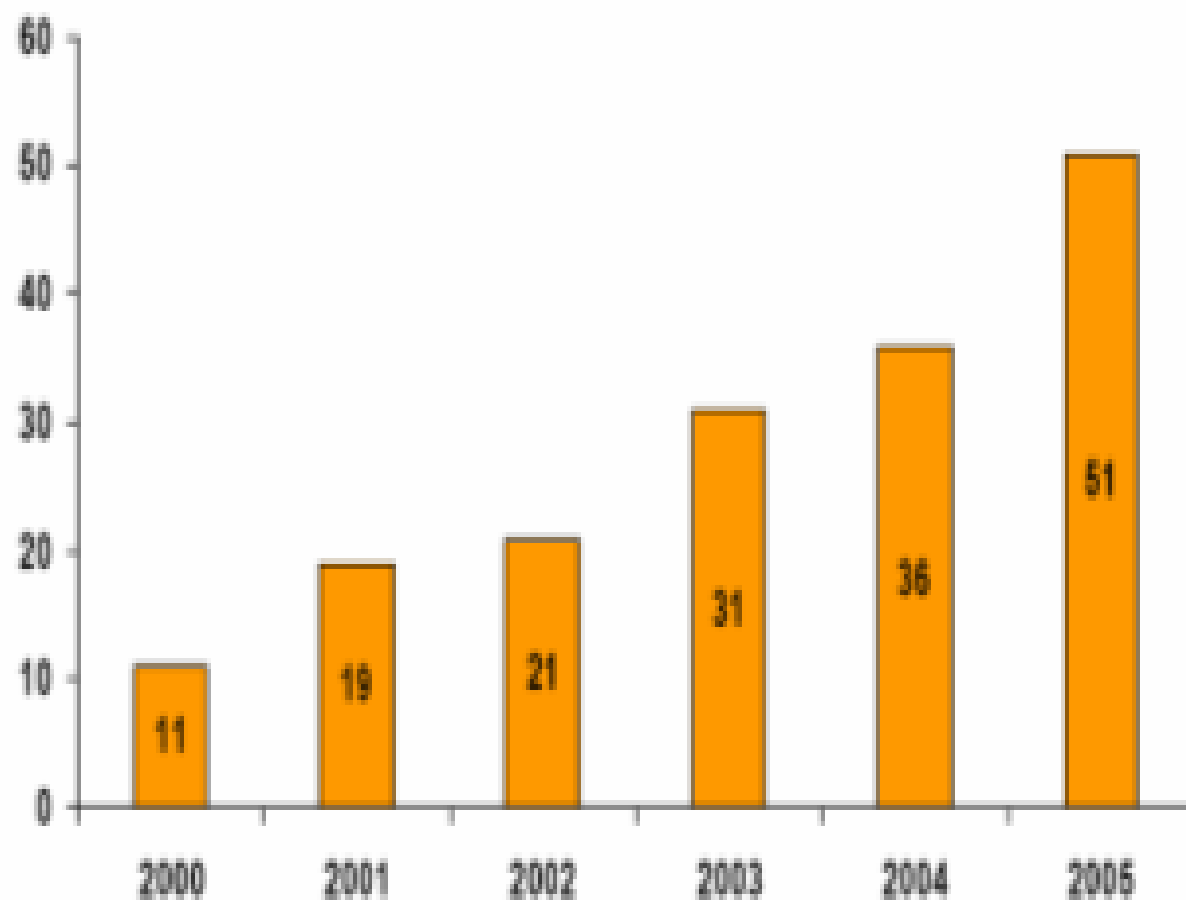


Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2008

(c) EARSS



## Nemocnice zasazene invazivnim MRSA v CR trend v letech 2000 - 2005



# Komunitní MRSA

- Infekce u osob bez rizikových faktorů pro infekci MRSA
- Citlivé k řadě antibiotik
- Geneticky heterogenní, nepříbuzné s nozokomiálními MRSA
- Vznikly v komunitě de novo
- Nesou SSCmec typ IV a jsou patrně novými molekulárními produkty druhu *S. epidermidis*
- Komunitní MRSA mohou produkovat **PVL-cytotoxin** (způsobuje destrukci leukocytů, nelze se bránit fagocytózou) a vyvolávat hnisavé infekce kůže, měkkých tkání, nekrotizující pneumonie u dětí a adolescentů

# Nozokomiální MRSA

- Nesou SSCmec typ II a III, který se vyvinul komplexní rekombinací a přeskupením archaického SSCmec typu I, jsou typické nemocniční multirezistentní MRSA
- Nemají PVL, infekce ran a popálených ploch, pneumonie, infekce spojené s přítomností umělých materiálů...
- **Vysoké riziko:**
  - JIP, popáleninová a transplantační oddělení, kardiochirurgie a cévní chirurgie, ortopedie a traumatologie, neurochirurgie
- **Střední riziko:**
  - všeobecná chirurgie, urologie, neonatologie, gynekologie, dermatologie
- **Nízké riziko:**
  - interní obory, neurologie
- **Specifické riziko:**
  - psychiatrie, léčebny dlouhodobě nemocných

# Rizikové skupiny pacientů

- Pacienti s **prokázaným nosičstvím** nebo infekcí MRSA v anamnéze
- Pacienti přijímaní na **JIP** k plánovanému chirurgickému výkonu (zejména kardiochirurgie a cévní chirurgie, ortopedie, neurochirurgie)
- Pacienti s anamnézou pobytu na **rizikových odděleních** v posledních 12. měsících
- Pacienti **překládaní** ze zdravotnických zařízení s vysokým výskytem MRSA
- Pacienti překládaní nebo přicházející z **geografických oblastí** s vysokým výskytem MRSA (Španělsko, Řecko, Itálie)

# Přenos MRSA

## ***přímý***

**Ruce ošetřujícího personálu**

přístroje

preparáty

## ***nepřímý***

operační nástroje,  
diagnostické

léčebné roztoky,  
injekční stříkačky,  
biologické

# Vyhledávání a monitorace MRSA pozitivních pacientů ve zdravotnických zařízeních

**Vstupní vyšetření** u rizikových pacientů a na rizikových odděleních

**Monitorace při výskytu MRSA:** 2-3x týdně

## Vzorky

minimálně 2, **vždy výtěr z nosu**

většinou výtěr z nosu + perinea (event. výtěr z krku)

potenciální infekční ložiska: rány, sputum, pupek, moč u cévkovaných, invazivní vstupy...

# Hlavní zásady intervence při výskytu MRSA

## **IZOLACE PACIENTA**

- vyčleněný pokoj
- označení pokoje

## **BARIÉROVÝ OŠETŘOVACÍ REŽIM**

- individuální pomůcky a přístroje

## **ZÁSADY VSTUPU OSOB**

- OOPP pro zdravotnický personál (jednorázové rukavice, plášť, čepice a obličejová rouška)
- omezení pohybu kolujících zdravotníků
- dezinfekce rukou

## **OSOBNÍ HYGIENA PACIENTA**

- mytí pacienta
- dekolonizace

## **REŽIM ÚKLIDU A MANIPULACE S PRÁDLEM**

- úklid s dezinfekcí 3 x denně
- kontejner na použité prádlo a biologický odpad

## **ZÁVĚREČNÁ DEZINFEKCE**

- provedení stěrů z prostředí



# Interpretace nálezu MRSA

- Pouhý **nález** MRSA v jakémkoliv klinickém materiálu **není důvodem pro okamžité nasazení antibiotické léčby**
- Potvrzení etiologického uplatnění je velmi obtížné a vyžaduje komplexní posouzení všech klinických symptomů a laboratorních nálezů
- Nejúčinnějším opatřením, při výskytu MRSA je **rychlá izolace nemocných a důsledné dodržování zásad hygienického režimu**
- **Eradikace** jakéhokoli typu nosičství u zdrav. personálu a pacientů je velmi **obtížná** a doporučované a užívané metody eradikace nejsou vždy efektní - **Bactroban** (mupirocin) mast, **Framykoin** (neomycin,bacitracin) mast

# Terapie MRSA infekcí

**Glykopeptidy** (vancomycin-Edicin, Vancocin, teicoplanin-Targocid)

jen i.v., omezené tkáňové průniky, toxicita

**Linezolid** (Zyvoxid)

i.v. i p.o., dobré tkáňové průniky (CNS, plíce)

**Quinupristin/dalfopristin** ( Synercid)

jen i.v.,

**Daptomycin** (Cubicin)

jen i.v., v ČR neregistrovaný

**Minocyclin**

v ČR registrovaná jen p.o. forma, dobrý průnik do CNS, u MRSA infekcí není zaměnitelný s doxycyklinem!

**Tigecycline** (Tygacil) i.v., dobrý tkáňový průnik, zbytečně široké spektrum

Lehčí infekty: **Trimethoprim+sulfametthoxazol (Biseptol),**