

# Antimikrobiální terapie 5

## Chinolony

### Chirurgická profylaxe

MUDr. Renata Tejkalová  
Antibiotické středisko FNUSA 10. 4. 2012



Fakultní nemocnice  
u sv. Anny v Brně

# Antibiotika-rozdělení

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny

beta-laktamy

glykopeptidy

A) ATB inhibující metabolismus DNA

fluorochinolony

rifampicin

C) ATB inhibující proteosyntézu

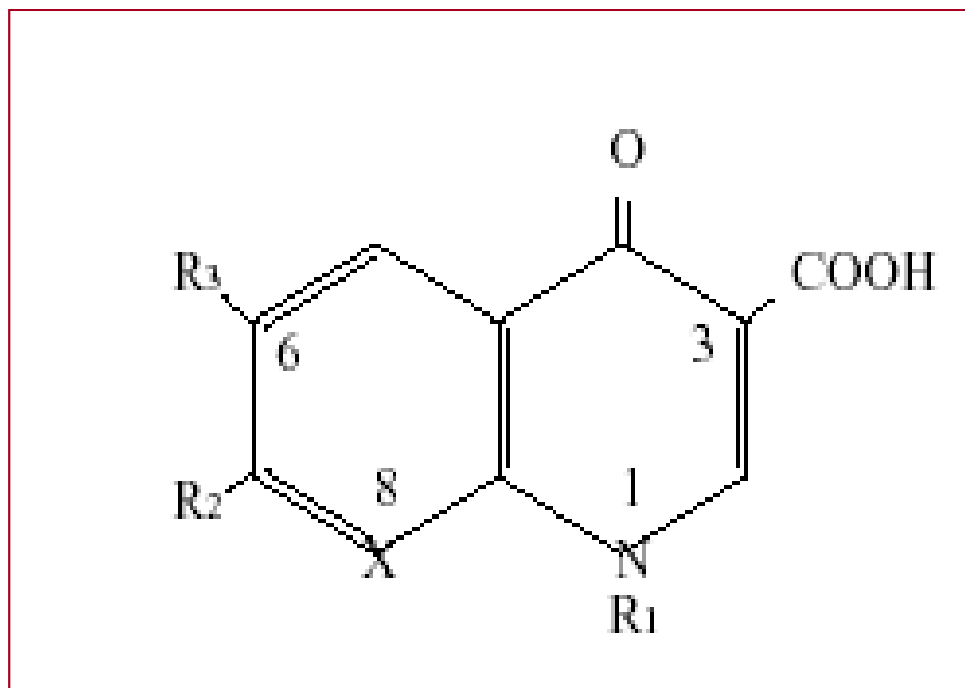
D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

# Chinolony

- Náhodný objev antibakteriálního působení chinolonů při syntéze chlorochinu 1962 ⇒ vedlejší produkty různé deriváty chinolinu - **nalidixová kyselina** (první chinolonové chemoterapeutikum)
- 70. léta **kys. oxolinová**
- Až do 80 let nebyly chinolony uznávány za potenciálně zajímavou skupinu antibiotik, vhodných k léčbě systémových nemocí
- 80. léta - **fluorochinolony** (FQ)-zavedení atomu fluoru v poloze 6 (antibakteriální účinnost 1000x převyšuje účinnost kys. nalidixové)

# Základní model - chinolin



# Mechanismus účinku

## Baktericidní chemoterapeutika

Chinolony selektivně **inhibují syntézu DNA** resp. enzymatickou aktivitu bakteriální gyrázy (bakteriální **topoizomerázu** - zábrana replikace DNA, transkripce DNA → RNA, rekombinace DNA), čímž **zabraňují replikaci bakteriální DNA a tedy množení bakterií.**

**Ale pozor!** bakteriální buňky mají různé mechanismy ke korekci poškozených míst na DNA, dokáží se tedy brzy adaptovat proto se **snadno utvoří rezistence!**

(DNA gyráza je základní bakteriální enzym, složený ze dvou podjednotek A a dvou podjednotek B, kódovaných geny gyrA a gyr B. Katalyzuje vytváření kliček na vláknech chromozomů)



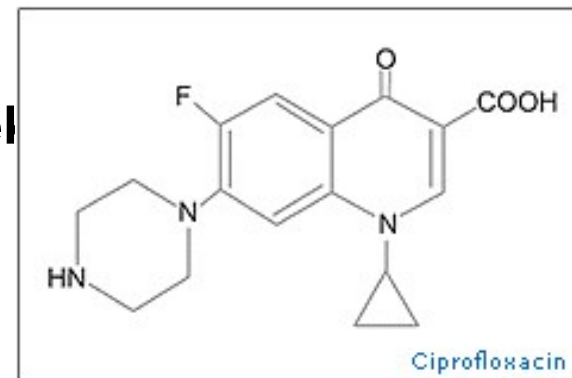
# Farmakodynamika FQ

Veliký distribuční objem, koncentrace **v moči, stolici, žluči, v ledvinách plicích, kostech, neutrofilech a makrofázích** obvykle dosahují vyšších než sérových koncentrací. Rovněž pronikají v dostatečné koncentraci **přes zanícené meningy**.  
T<sub>1/2</sub> (poločas eliminace) – 3 hodiny i více ,

**Pozor na subinhibiční koncentrace ve tkáních-  
nárůst rezistence!!!**

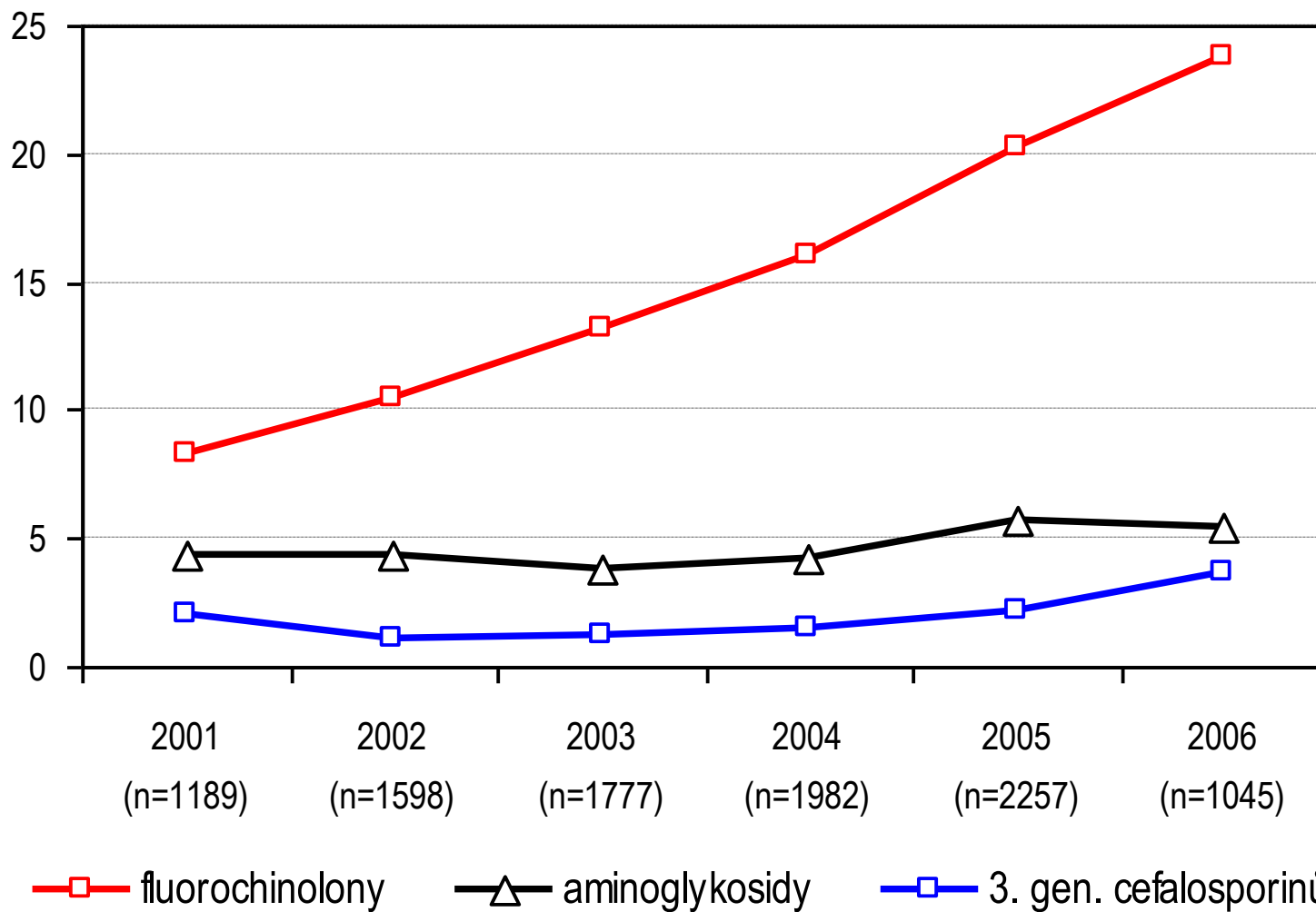
# Vlastnosti základních FQ

- široké spektrum (zvl. G- bakterie, intracelulární bakterie)
- baktericidní
- výhodná farmakokinetika
  - dobré vstřebávání z GIT
  - dobrý průnik do tkání i do buněk
  - vyučování různými cestami
- nízká cena
- různé nežádoucí účinky
  - GIT obtíže: nauzea, anorexie
  - alergie, fotosenzibilizace
  - CNS: závratě, úzkost, insomnie, halucinace, křeče
  - tendinitidy, ruptury šlach
  - prodloužení QT, torsade de pointes
- nelze dětem, gravidním a kojícím ženám
- interakce s jinými léky (P<sub>450</sub>, CYP1A2)
  - theofylin, warfarin, blokátory H<sub>2</sub>, ...



**relativně rychlý vznik rezistence!!!**

# ATB rezistence (%) u invazivních izolátů *E. coli* v České republice v období 2000-2006



MUDr. H. Žemličková, Ph.D., NRL pro rezistenci k ATB, SZÚ, Praha



# Fluorochinolony

- I. gen.:** slabší účinek; omezené spektrum (jen G-);  
omez. vstřebávání; účinná jen v moč. cestách  
NAL, OXO, **norfloxacin**
- II. gen.:** fluorochinolony (FQ), systémová distribuce;  
širší spektrum (G-baktérie > stafylokoky,  
mykoplasmata, chlamydie, mykobakteria)  
**ciprofloxacin, ofloxacin**, PEF, LEVO
- III. gen.:** výborné vstřebávání, poločas 6-20 hod;  
vysoké koncentrace v plicích;  
spektrum širší o pneumokoky (respirační FQ)  
**moxifloxacin**
- IV. gen.:** ještě širší spektrum, i proti anaerobům

# I.generace

Hlavní indikace : **nekomplikované uroinfekce G – etiologie**

Spektrum: enterobakterie, omezeně *P.aeruginosa*

Distribuce: omezená, rychlá metabolizace, terapeutické koncentrace

pouze v moči

Zástupci :

Nefluorované:

Kyselina nalidixová (Negram, Nevigramon),

Kyselina oxolinová (Gramurin, Desurol),

Fluorované:

**Norfloxacin (Nolicin)** první fluorovaný chinolon, v současnosti je doporučován pouze k léčbě IMC

## II. generace

Průlomem ve vývoji chinolonů jako zásadně nové třídy chemoterapeutik se stala **syntéza 6-fluoro-4-chinolonů**. Fluorací uhlíku C6 se výrazně zvýšila antibakteriální účinnost.

**Fluorochinolony představují širokospektrá antimikrobní chemoterapeutika**, určená k **léčbě systémových infekcí**.

Parenterální o perorální formy, (velmi dobrá biologická dostupnost), možnost sekvenční terapie

Distribuce : systémová, intracelulární průnik

Spektrum účinku :

enterobakterie, *P. aeruginosa*, neisserie, hemofily, legionely, mykoplasmata, chlamydie, stafylokoky... některé i mykobakteria

Distribuce : systémová, intracelulární průnik

## II. generace – hlavní zástupci

### Ciprofloxacin (Ciprinol, Ciphin, Ciprobay)

- vysoká aktivita na enterobakterie, *P.aeruginosa*, hraniční na mykoplasmata, chlamydie vstřebávání z GIT 50 – 80 %
- biologický poločas 3-5 hod. (aplikace 2 x denně)
- dávkování 200-400 mg i.v. 2x denně, u závažných infekcí až 600 2x denně, v tbl formě 250-500 mg tbl 2x denně, možnost sekvenční terapie
- velký distribuční objem, významný prostup do extravaskulárního prostoru
- Vylučování : 3 cestami: ledvinami (tubulární sekrecí) 50 %, žlučí 10 % a střevní exkrecí cca 20 %

## II. generace – hlavní zástupci

### **Ofloxacin (Tarivid, Ofloxin)**

ve srovnání s CIP slabší aktivita na enterobakterie a *P.aeruginosa*, vyšší na mykoplasmata a chlamydie  
vstřebání z GIT min. 95 %

delší biologický poločas

Dávkování 200-400 mg tbl. 2x denně, 400-800 mg i.v.

Možnost sekvenční terapie

90 % se vylučuje v nezměněné podobě močí

### **Pefloxacin (Abaktal)**

omezené spektrum – nízká aktivita na pseudomonády; mykoplasmata a chlamydie

Dlouhý biologický poločas (aplikace 1 – 2 x denně)

Metabolizován v játrech (norfloxacin...), vysoké hladiny v žlučových cestách, výhodný při renálním selhání

Vyšší výskyt nežádoucích účinků

# II. generace - základní indikace

Fluorochinolony jsou léky rezervní, indikované jen v situacích, kde jsou jiná antibiotika *in vitro* neúčinná nebo nevhodná pro léčbu z důvodu toxicity či nežádoucích účinků.

Akutní sinusitida (hemofily, moraxely, pneumokoky)

Infekce DCD (enterobakterie, *P.aeruginosa*, hemofily, pneumokoky)

Akutní exacerbace chronické bronchitidy

Uroinfekce (enterobakterie, *P.aeruginosa*, stafylokoky, enterokoky)

Chronická prostatitida

Komplikované nitrobřišní infekce (+ metronidazol)

Infekce kůže a měkkých tkání (enterobakterie, pseudomonády, stafylokoky)

Infekce kloubů a kostí (G-)

Infekční průjmy (salmonely, shigely, kampylobaktery)

Tyfus

Nekomplikovaná cervikální a uretrální kapavka

**Za poslední léta výrazně narůstá rezistence na chinolony**

**Možný je vznik rezistence přímo během léčby, zejména u G+ koků, proto se u nich dnes chinolony nedoporučují ani v případě *in vitro* citlivosti**



## III. a VI. generace („respirační“ FQ)

**Spektrum** : zesílený účinek na G+ koky (pneumokoky), intracelulární bakterie (mykoplasmata a chlamydie) a anaeroby; u některých snižená aktivita na G (*P.aeruginosa*)

Vysoký stupeň absorpce ze zažívacího traktu

Vysoké hladiny v plicní tkáni, bronchiálním sekretu, alveolární tekutině

Dlouhý biologický poločas (až 20 hod.)

**Hlavní zástupci** : levofloxacin, moxifloxacin, temafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin, tosufloxacin....

-

## III. a VI. generace („respirační“ FQ)

### Levofloxacin (Tavanic):

L- izomer OFL 10 –100 x účinnější než pravotočivá forma  
Vyšší aktivita na G+ bakterie, respirační FQ (cca 2 x vyšší  
aktivita na pneumokoky)

Dávkování 250-500mg 1x denně v tbl i iv. formě

Vylučován převážně ledvinami

### Moxifloxacin (Avelox):

Dlouhý eliminační poločas

Dávkování 400 mg 1x denně

Metabolizován játry

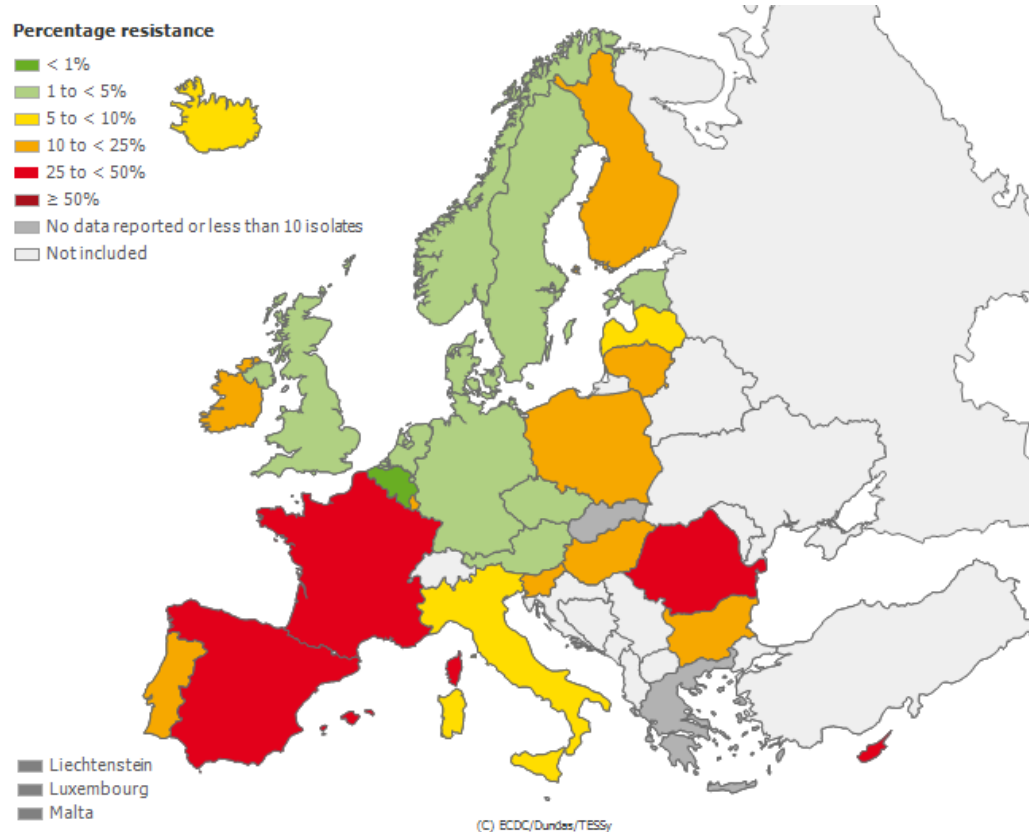
# III. a IV. generace -hlavní indikace

## Hlavní indikace :

- Komunitní respirační infekce v oblastech s vysokým stupněm R (makrolidy, penicililiny)
- Bakteriální infekce nejasné etiologie (komunitní)
- Smíšené infekce (s účastí anaerobů)
- Uroinfekce

!!!význam pouze v lokalitách s vysokým stupněm R komunitních původců (pneumokoků), rizika šíření R při masivní spotřebě, vysoká cena

# *Streptococcus pneumoniae* a peniciliny 2010 <5%



# Indikace FQ

- ✓ břišní tyfus a mimostřevní formy salmonelózy
- ✓ zoonózy (tularémie, brucelóza apod.)
- ✓ prostatitida
- ✓ akutní exacerpace chronické bronchitidy
- ✓ infekce při cystické fibróze
  
- ✗ běžné infekce močových cest
- ✗ gastroenteritidy, enterokolitidy
- ✗ infekce žlučových cest (+ profylaxe)
- ✗ uretritidy (STD)
- ✗ nozokomiální infekce, sepse

# FQ - nežádoucí účinky a toxicita

- **GIT obtíže (5 %)**
- **Alergie (1-2%), fototoxicita (lomefloxacin, sparfloxacin)**
- **Hepatotoxicita (trovafloxacin)**
- **CNS symptomatologie (1-4%) – bolesti hlavy, zmatenost, agitovanost, deprese, poruchy rovnováhy (starší pacienti), křeče (ciprofloxacin + teofilin)**
- **Prodloužení Q-T intervalu, maligní arytmie (sparfloaxcin, moxifloxacin...)**
- **Ruptura Achilovy šlachy**
- **Lékové interakce – antacida; teofilin, kofein (ciprofloacin); warfarin (monitorování); cyklosporin ?**
- **Artropatie u mláďat (u dětí poškození chrupavek neprokázáno, kromě artralgií (1,3%) u CF pacientů)**



# FQ jako léky volby ?

FDA : (Food and Drug Administration, tj. Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv

- shigelové a salmonelové infekce
  - legionelózy ± rifampicin (makrolidy)
  - nemoc z kočičího škrábnutí – *Bartonella henselae*
  - *Campylobacter jejuni*
  - perorální léčba externí otitidy pseudomonádové etiologie (CIP)
-

# Indikace v dětském věku

- **CF (cystická fibróza)**
- **febrilní neutropenie**
- **komplikované uroinfekce**
- **multirezistentí gram negativní infekce**
- **chronické infekce kostí a kloubů**
- **rekurentní a perzistující otitis media**
- **multirezistentní mykobakteriózy**
- **GIT infekce vyvolané rezistentními salmonelami a shigelami...**

*Committe on Infectious Diseases of the  
American Academy of Pediatric*

# Doporučené postupy

## **Konsenzus používání antibiotik III., Chinolony**

(Subkomise pro antibiotickou politiku, Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP,

<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

# Rizika vzniku rezistence k FQ

- Vysoká spotřeba, veterinární medicína, velkochovy
- Léčba infekcí vyvolaných bakteriemi s hraniční MIC (0,5 – 2 mg/l); zejména stafylokoky, streptokoky, enterokoky, *P.aeruginosa*
- Nevhodná dávka a aplikační interval
- Dlouhodobé a opakované podávání

# *Klebsiella pneumoniae* a fluorochinolony

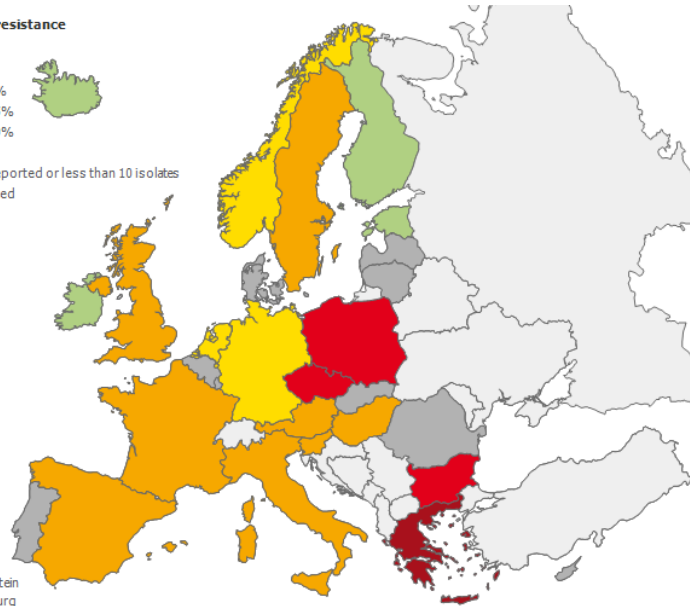
2005 38%

2010 59%

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

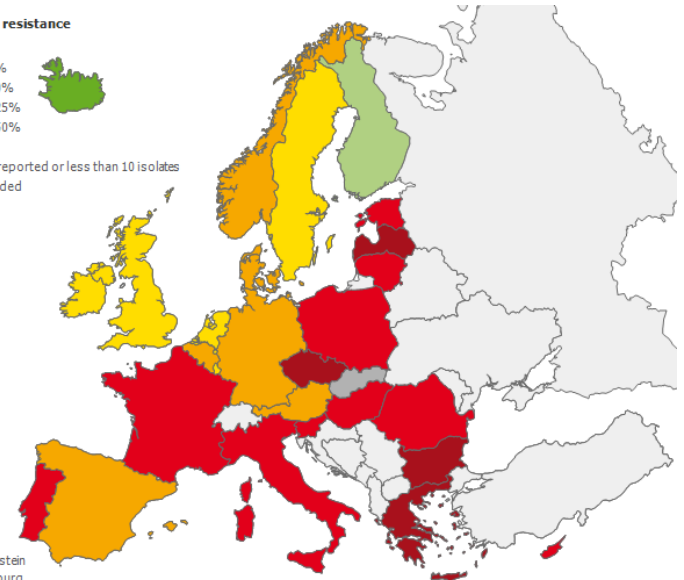


(C) ECDC/Durdat/TESSy

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Durdat/TESSy

# *Escherichia coli* a fluoroquinolony

2005 15%

2010 41%

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

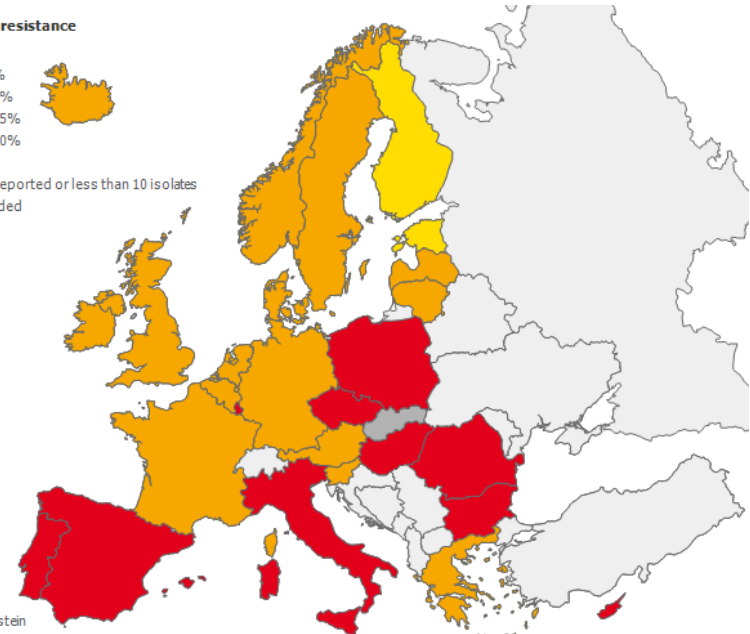
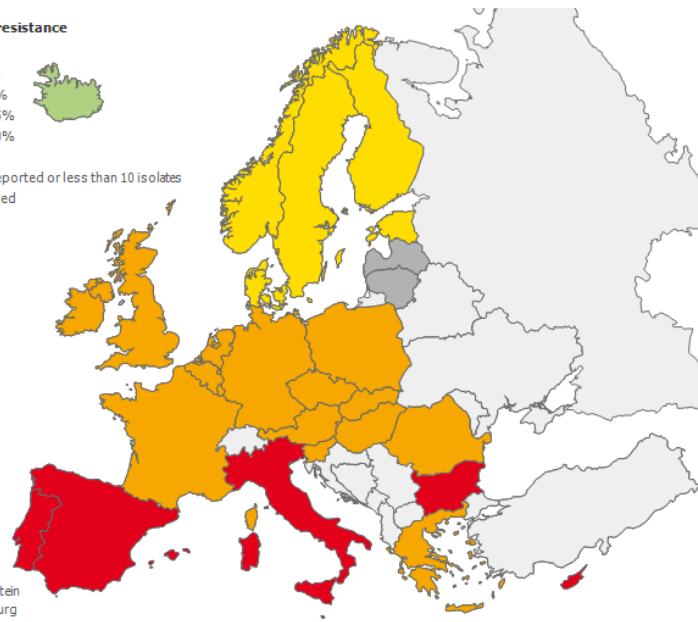
(C) ECDC/Dundes/TESSy

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy





# FQ- závěr

## Klady :

- baktericidní účinek
- výhodné farmakologické vlastnosti : biologická dostupnost,
- intracelulární průnik,
- vysoké tkáňové hladiny
- široké spektrum účinku
- dostupnost perorálních i parenterálních forem
- relativně málo nežádoucích účinků a nízká toxicita
- nízká cena (II. generace)

## Zápory :

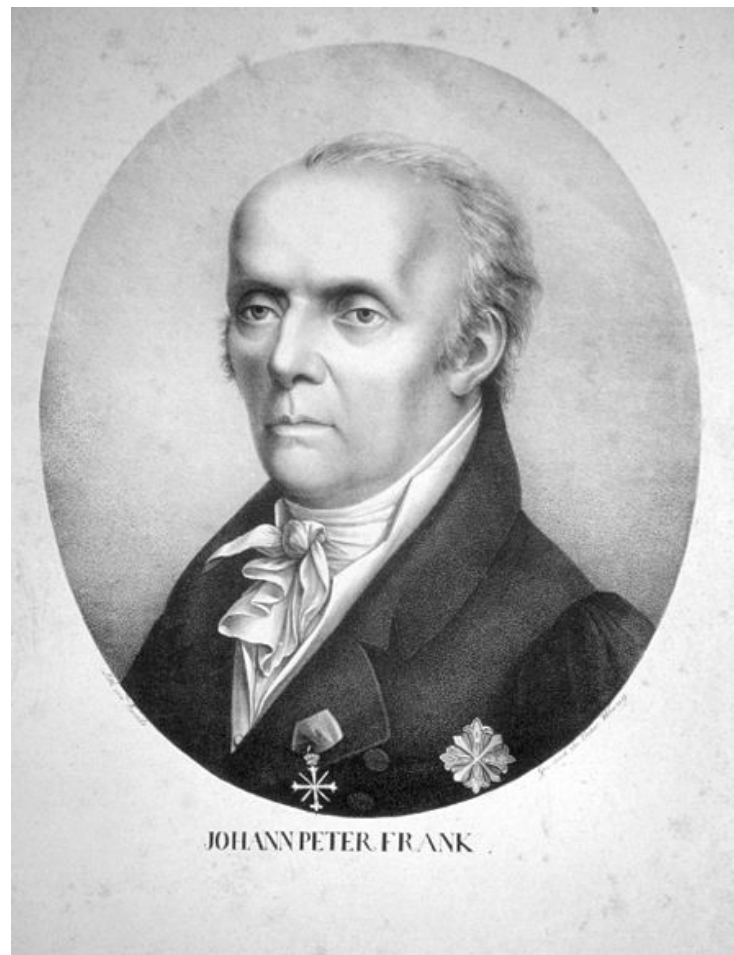
- snadný vznik rezistence (zkřížené)
- vysoká spotřeba v komunitě

# FQ- závěr

Bylo prokázáno, že **fluorochinolony v nízkých koncentracích akcelerují adhezi kmenů MRSA** k povrchům obsahujícím fibronektin, jako jsou například lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny.

# 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**



# Cíl a princip předoperační profylaxe

Cíl PAP: **snížení rizika vzniku infekce** v důsledku mikrobiální kontaminace operačního pole

Princip PAP: zajištění **účinné baktericidní koncentrace** ATB s optimálním spektrem v operačním poli od počátku, po celou dobu trvání chirurgického výkonu

Podmínky účinné PAP: **Intravenosní** podání dostatečné dávky vhodného ATB s **baktericidním účinkem před počátkem chirurgického výkonu**

# Riziko infekce v místě chirurgického výkonu

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

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!**

# 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

# 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

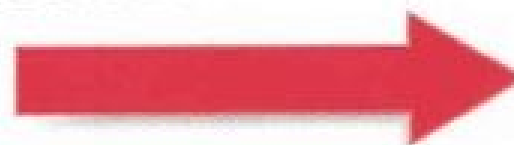
1. 1 hodina před anestézií
2. 1 až 2 dávky po výkonu

Aplikace ATB v úvodu anestézie

## PROFYLAXE



DLOUHÁ



KRÁTKÁ



ULTRA KRÁTKÁ



ONE SHOT

Den

1 2 3 4 5

# Obecné zásady ATB profylaxe

- 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 2 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



# Doporučený způsob profylaxe s ohledem na chirurgický výkon

<u>Chirurgický výkon</u>	<u>Infekční agens</u>	<u>Profylaxe</u>
Traumatologie	klostridia, stafylokoky	PEN,OXA, CEF I,Avrazor
Ortopedie	stafylokoky	OXA,CEF I.
Cévní CH	stafylokoky	OXA, CEF I.
Hrudní CH jícn plíce, mediastinum	smíš. aer.i anaer. flora	AMC/AMS, CEF II.
Koronární bypass, náhrada chlopně, ostatní kardioch.výkony na ot.hrudníku:	dtto	dtto
Pacemaker implantace:	stafylokoky, korynebakterie	CEF I. CEF II.
<b>Abdominální CH</b>		
gastroduod.	smíš. aer. i anaer. flora	AMC/AMS,CEFII.,Avrazor
hepatobil.	dtto	dtto,
apendektomie	dtto	dtto,
kolorektální	převážně anaerobní flora	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 90kg
- 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**

<b>Vankomycin</b>	<b>1 g do 90 kg</b> <b>1,5g nad 90 kg</b>
<b>Klindamycin</b>	<b>600 mg do 90 kg</b> <b>900 mg nad 90 kg</b>
<b>Gentamicin</b>	<b>3-5mg/kg</b>
<b>Ciprofloxacin</b>	<b>400 mg do 90 kg</b> <b>600 mg nad 90 kg</b>

**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)**

**Děkuji za pozornost**