

Antimikrobiální terapie 7

Aminoglykosidy, IKŘ

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 24. 4. 2012



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

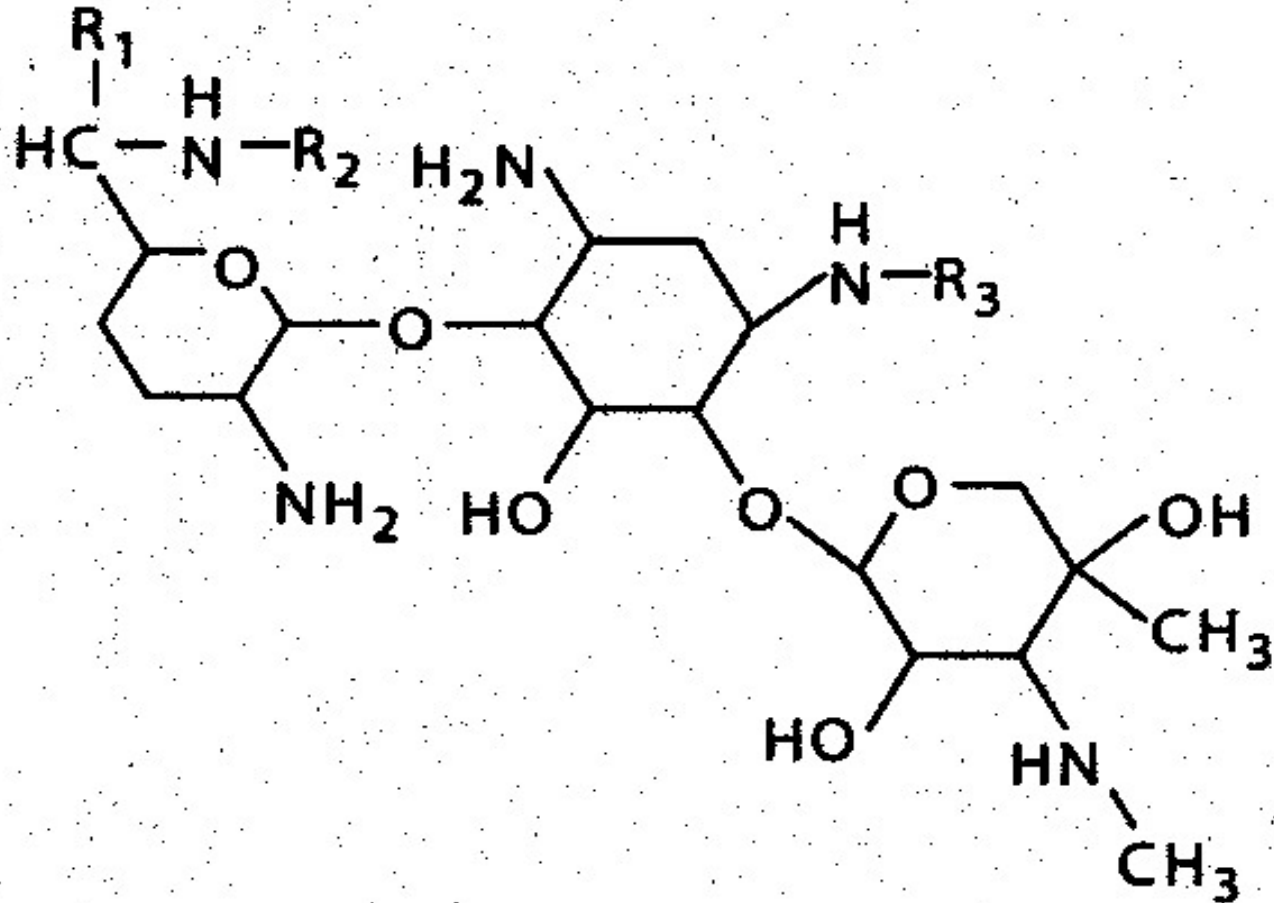
Antibiotika-rozdělení

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)
 - beta-laktamy
 - glykopeptidy
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
 - (fluoro)chinolony
 - rifampicin
- C) ATB inhibující proteosyntézu
 - makrolidy (+ azalidy + ketolidy)
 - linkosamidy
 - tetracykliny
 - chloramfenikol
 - oxazolidinony
 - + aminoglykosidy
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) ATB poškozující buněčnou membránu
 - kolistin

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

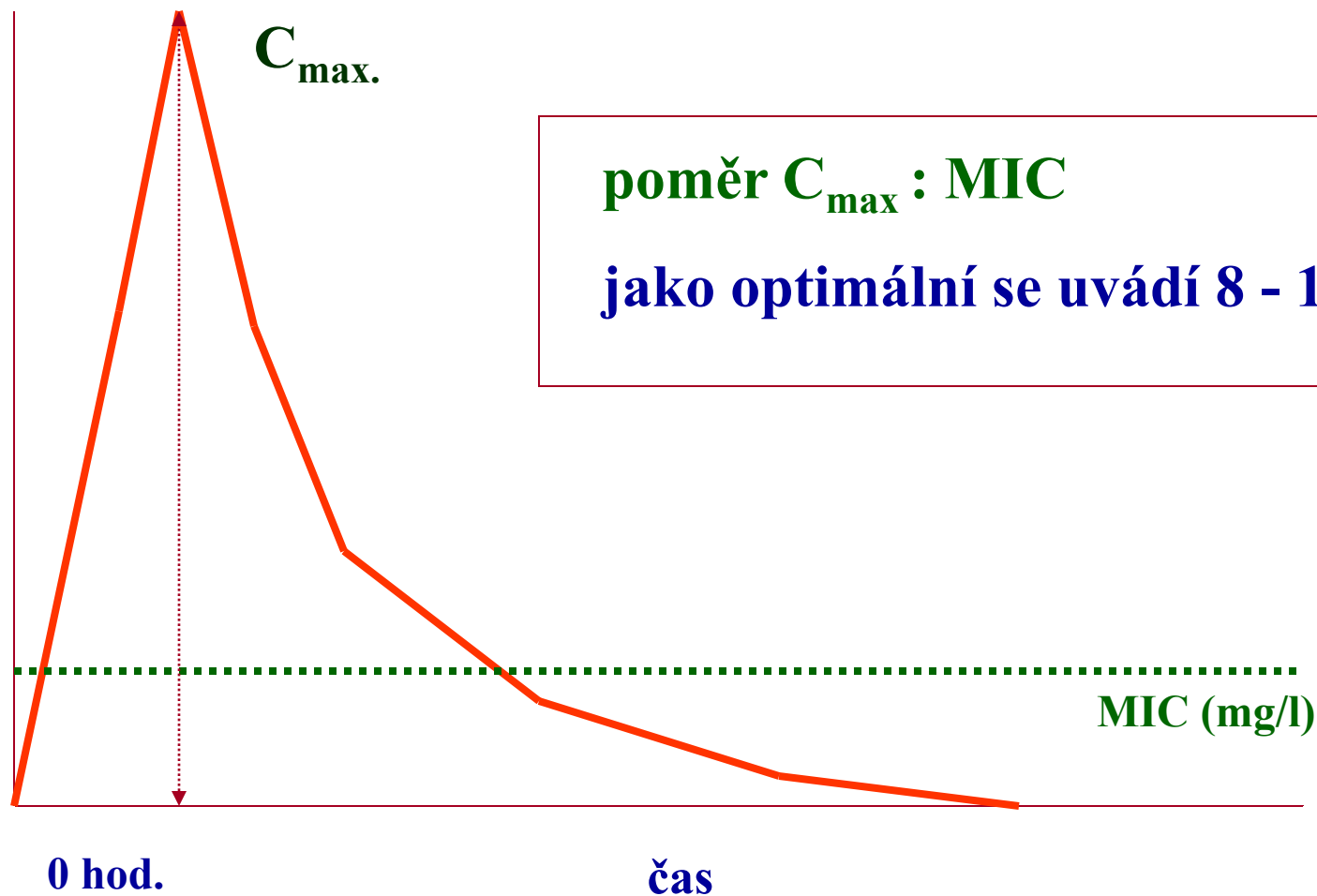
Jednotlivé látky se liší počtem a druhem aminocukrů. Mají nelogickou nomenklaturu. Látky produkované kmeny **Streptomyces spp.** mají koncové přípony –**mycin**, látky produkované kmeny **Micromonospora** příponu –**micin**

Mechanismus účinku

působení na 30 S 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

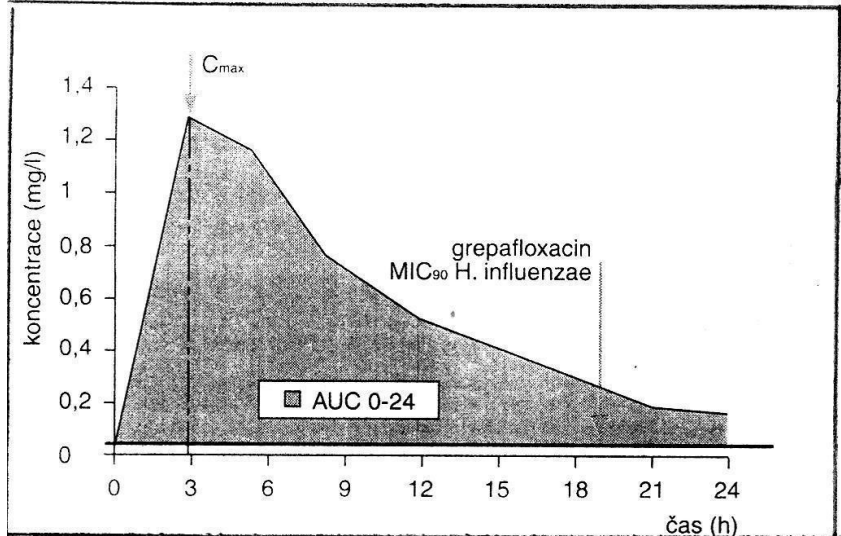
koncentrace (mg/l)



poměr $C_{max} : MIC$

jako optimální se uvádí 8 - 10

ATB závislá na koncentraci



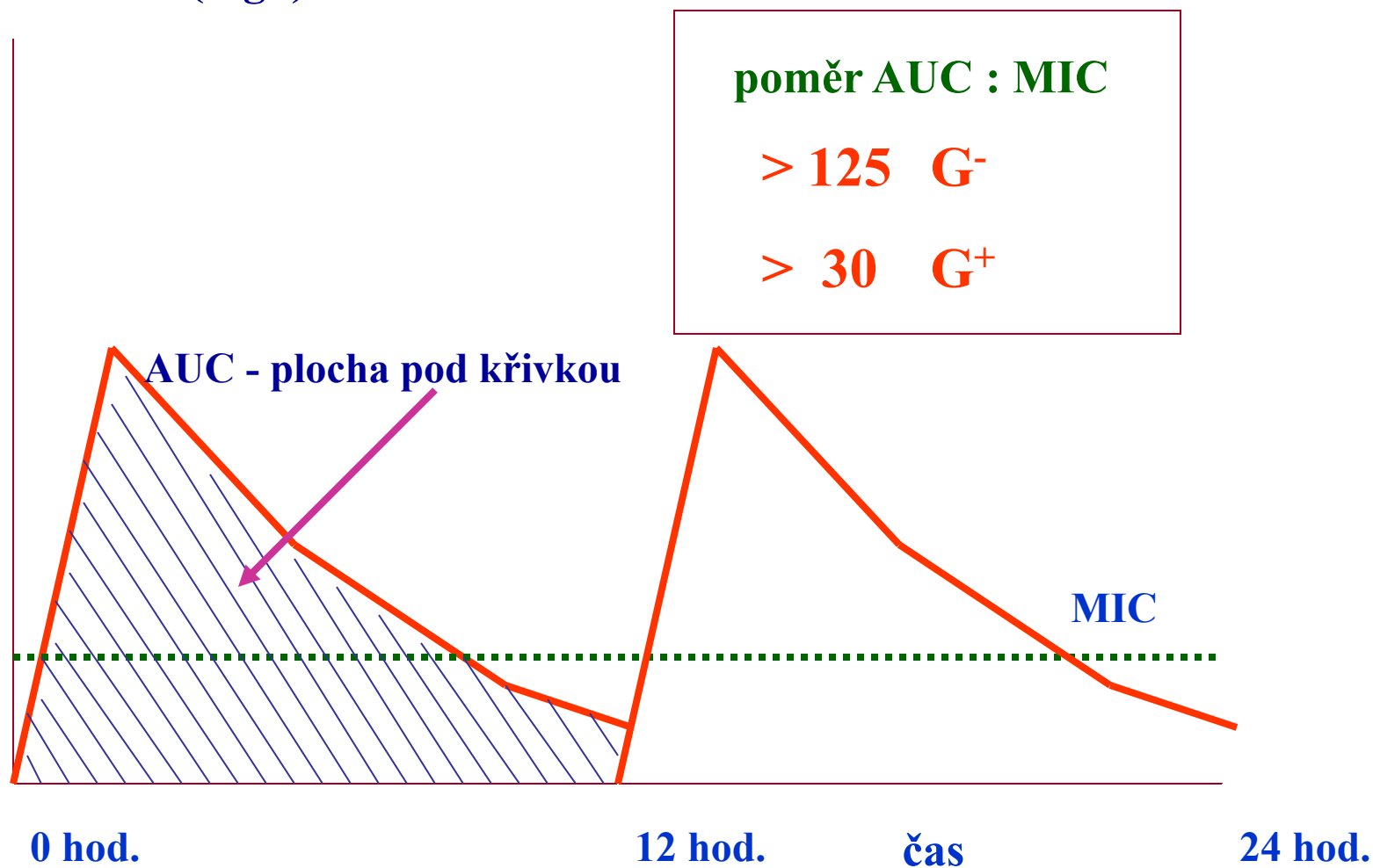
Antimikrobní účinnost koreluje

- 1) s hodnotou **poměru plochy pod křivkou** v časovém období 0-24 hod (AUC) a **minimální inhibiční koncentrací (MIC)**. **Poměr $AUC/MIC = AUIC$** (area under the inhibitory curve). Optimální antibakteriální aktivita je **AUIC 125** a více, nižší hodnoty mohou selektovat rezistentní kmeny
- 2) toto odpovídá hodnotě poměru **$C_{max} : MIC$, který je optimální 8-10**

Cílem dávkovacího režimu u klarithromycinu a azithromycinu je dosažení maximální koncentrace účinné látky, neboli **koncentrace makrolidu by měla převyšovat MIC zhruba 10x**

Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



ATB s účinkem závislým na koncentraci

Účinnost antibiotika závisí na **hodnotě poměru maximální plazmatické koncentrace a MIC 90 (C_{max}/MIC_{90})**

K dosažení optimálního účinku je třeba, aby hodnota tohoto poměru byla větší než 8. U aminoglykosidů nebo kriticky nemocných větší než 10-12

Účinnost lze také hodnotit pomocí **AUIC**

(Area under the inhibition curve AUC_{0-24}/MIC_{90} , **poměr velikosti plochy pod křivkou v čase 0-24 hod a MIC_{90}**)

K dosažení optimálního účinku je třeba dosáhnout AUIC větší než 125

Současné rozdělení antibiotik

- Závislost účinku na koncentraci a dlouhý postantibiotický efekt C_{max} / MIC
- Závislost účinku na čase a minimální postantibiotický efekt T / MIC
- Závislost účinku na čase a významný postantibiotický efekt AUC / MIC

<u>Parametr korelující s účinkem</u>	<u>C_{max} / MIC</u>	<u>AUC / MIC</u>	<u>T >MIC</u>
Antibiotika	Aminoglykosidy	Makrolidy Glykopeptidy Linezolid Fluorochinolony Glycylcykliny	Betalaktamy
Cíl dávkování účinku	Max.expozice	Max. expozice	Max. doba

Farmakokinetika AMG

- **závislost na koncentraci**, krátkodobá maximální koncentrace prohlubuje intenzitu baktericidního působení a prodlužuje postantibiotický efekt- dávkování 1x denně
- **nevstřebávají se z GIT, jen v parenterální formě**
- **špatný průnik přes biologické bariéry** (hematolikvorovou a hematoencefalickou bariéru)
- **distribuční objem $-V_d$ (0,25-0,4 l/kg) tzn. distribují se pouze do extracelulárního prostoru (GEN 0,3 l/kg, TTC V_d 1,6l/kg)**

Pozn: Distribuční objem (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 farmaka

vazba na bílkoviny: 10-30 % (na bílkoviny vázaný podíl ATB je údajně antibakteriálně neúčinný, funguje jen volná frakce)

biol. poločas: 2-3 hod

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

vyučování močí: (99 %), AG jsou vylučovány ještě měsíc po skončení léčby (kumulace v ledvinách)

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.

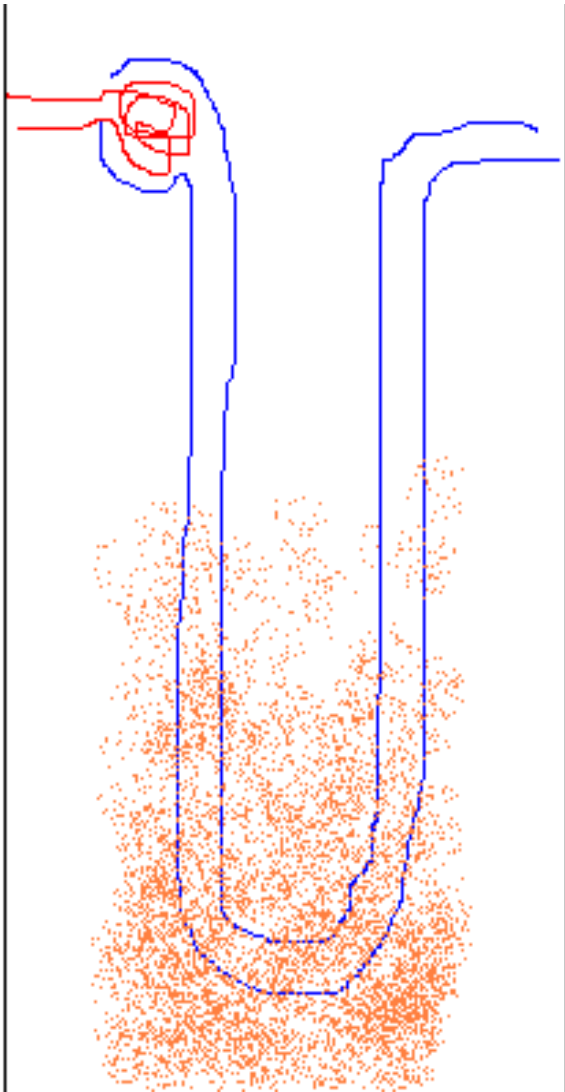
KAN, TOB, **AMI**

gentamicinová sk.

GEN, NET, ISE

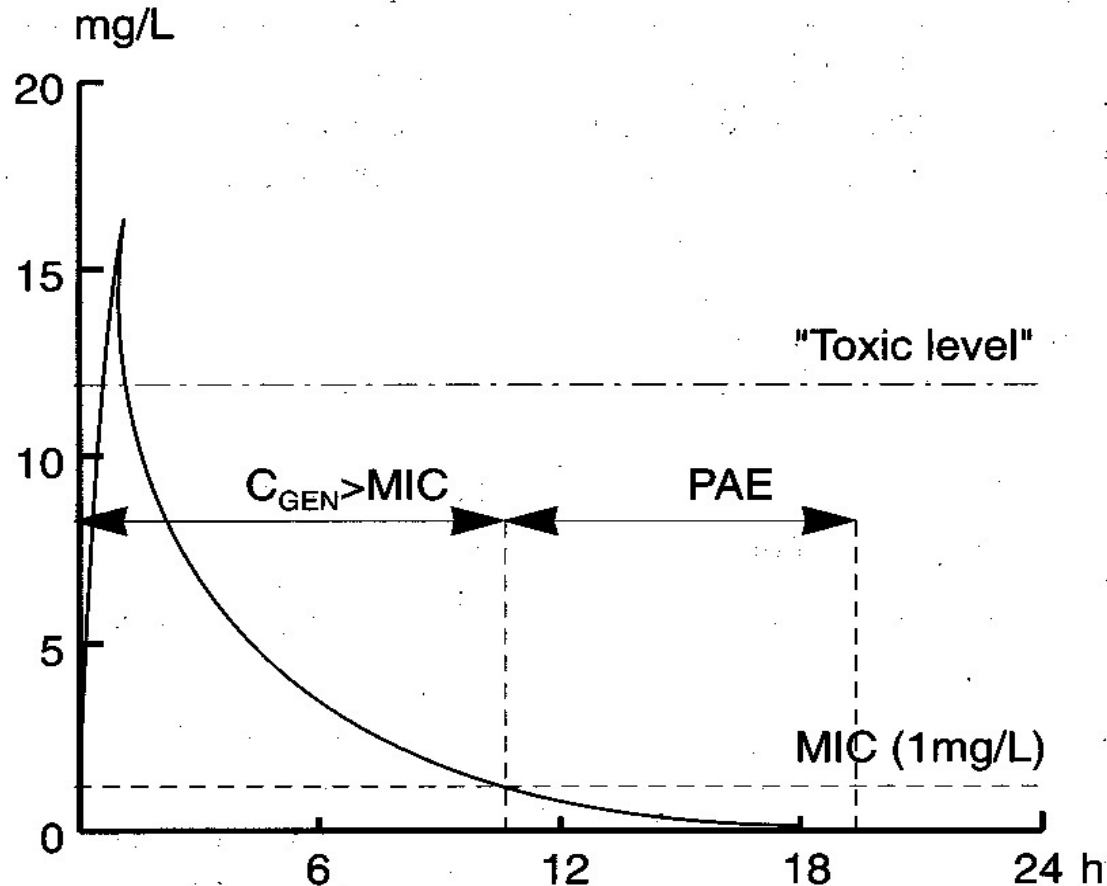
- (spektinomycin)

Toxicita AG



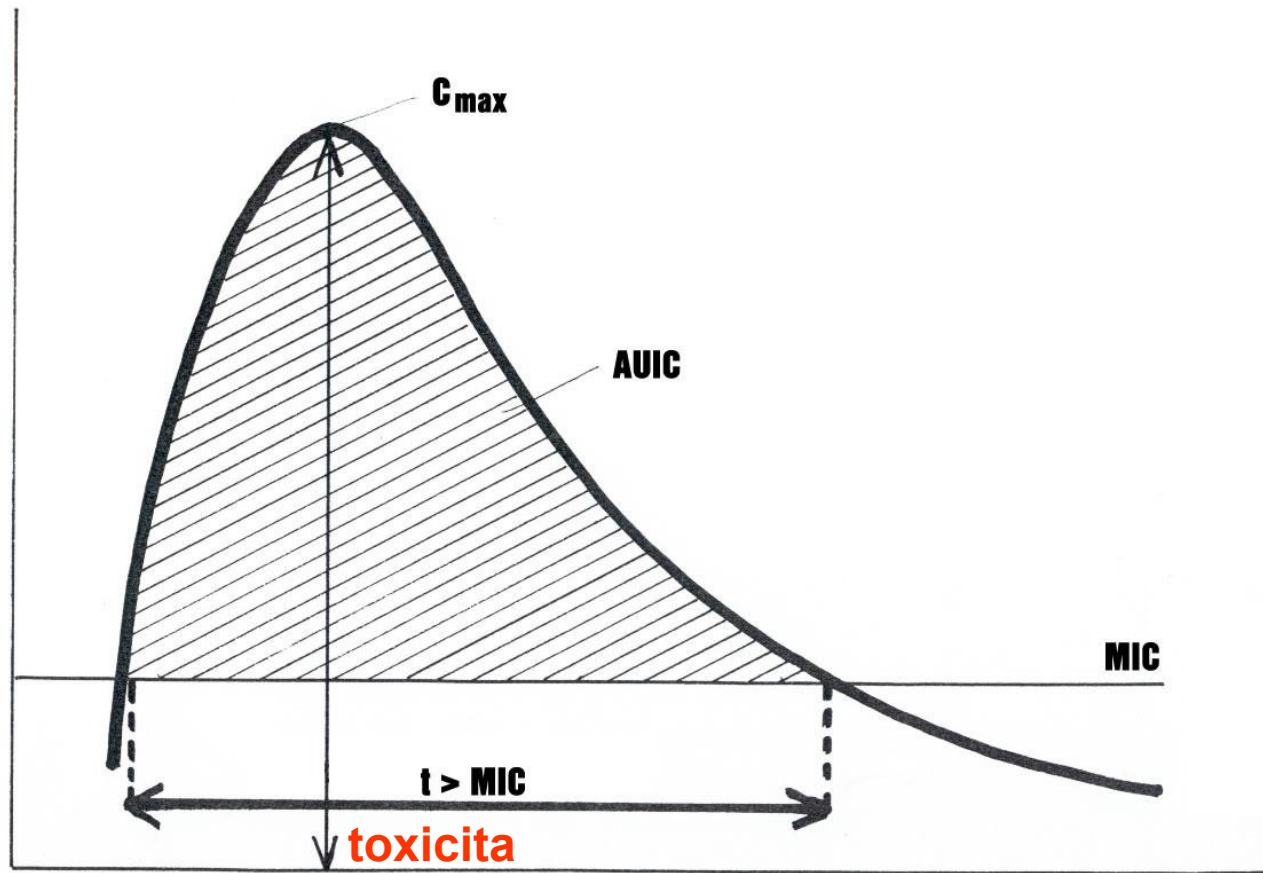
- vychytávání z primární moči je saturabilní děj
⇒ **toxicita závisí na čase**
nikoli na koncentraci
- kumulace AG v buňkách
pomalé vylučování
- hrozí nekróza tubul.buněk
- renální porucha je reverzibilní

Princip „once daily dosing“



účinek $\sim c_{max}$, PAE $\sim c_{max}$, toxicita $\sim t$ plasm.

Účinek a toxicita AMG



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)

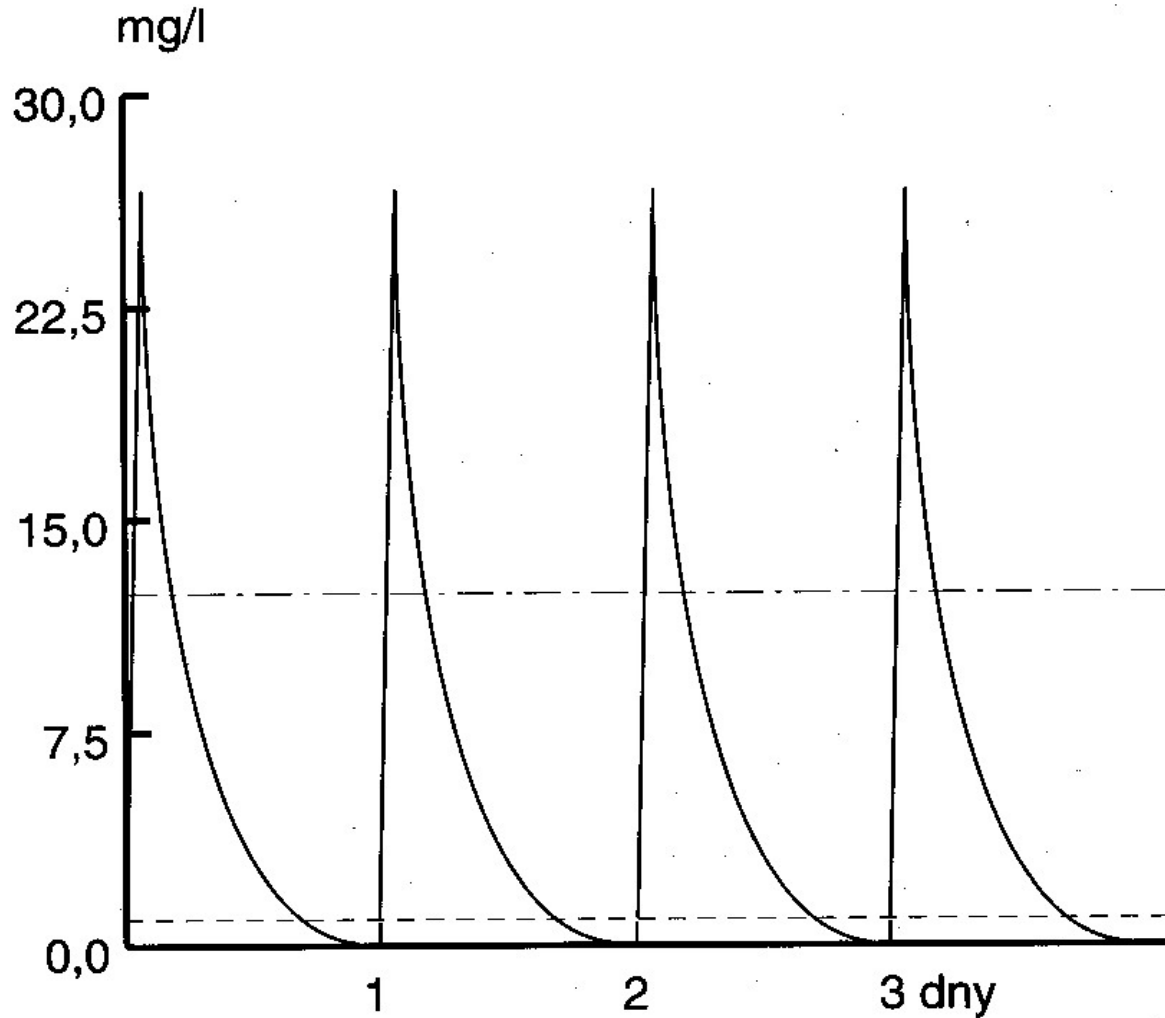
Gram+, evt. rezistentní Gram-

- nižší dávkování, dlouhá léčba
- podávání vícekrát denně

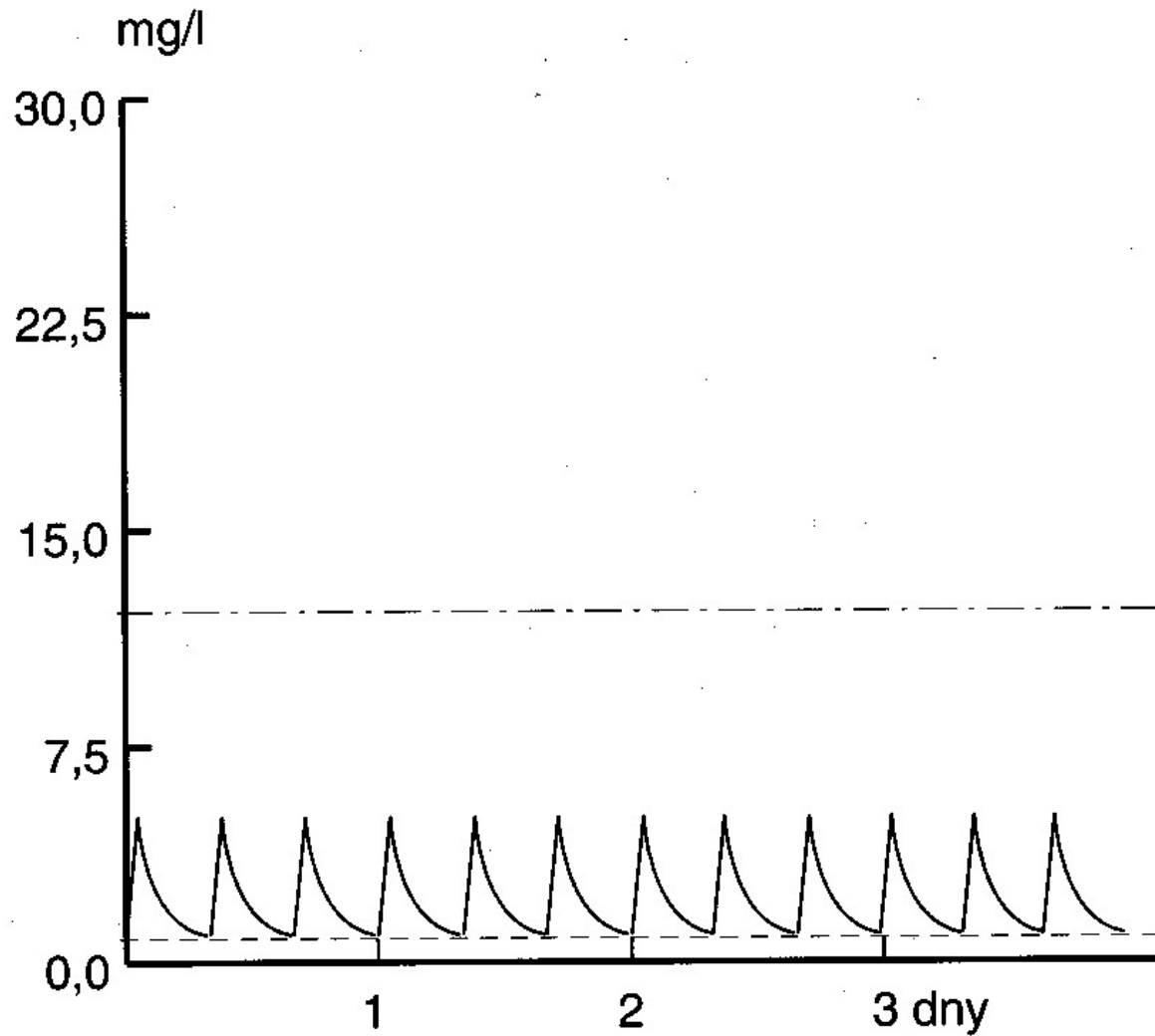
c) léčba IMC

- 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

Stanovení hladin antibiotik v krvi

Ve FN u sv. Anny v Brně se stanovení hladin antibiotik provádí na Oddělení klinické biochemie.

Stanovují se hladiny **gentamicinu, vankomycinu a amikacinu v $\mu\text{mol/l}$** a to v režimu dávkování antibiotika buď 1x denně či kontinuální infuze nebo v režimu 2-3x denně.

Princip: imunoanalýza FPIA (fluorescenční polarizační imunoesej) (vankomycin, gentamicin) a PETINIA (částicemi zesílená turbidimetrická inhibiční imunoanalýza)(amikacin).

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:

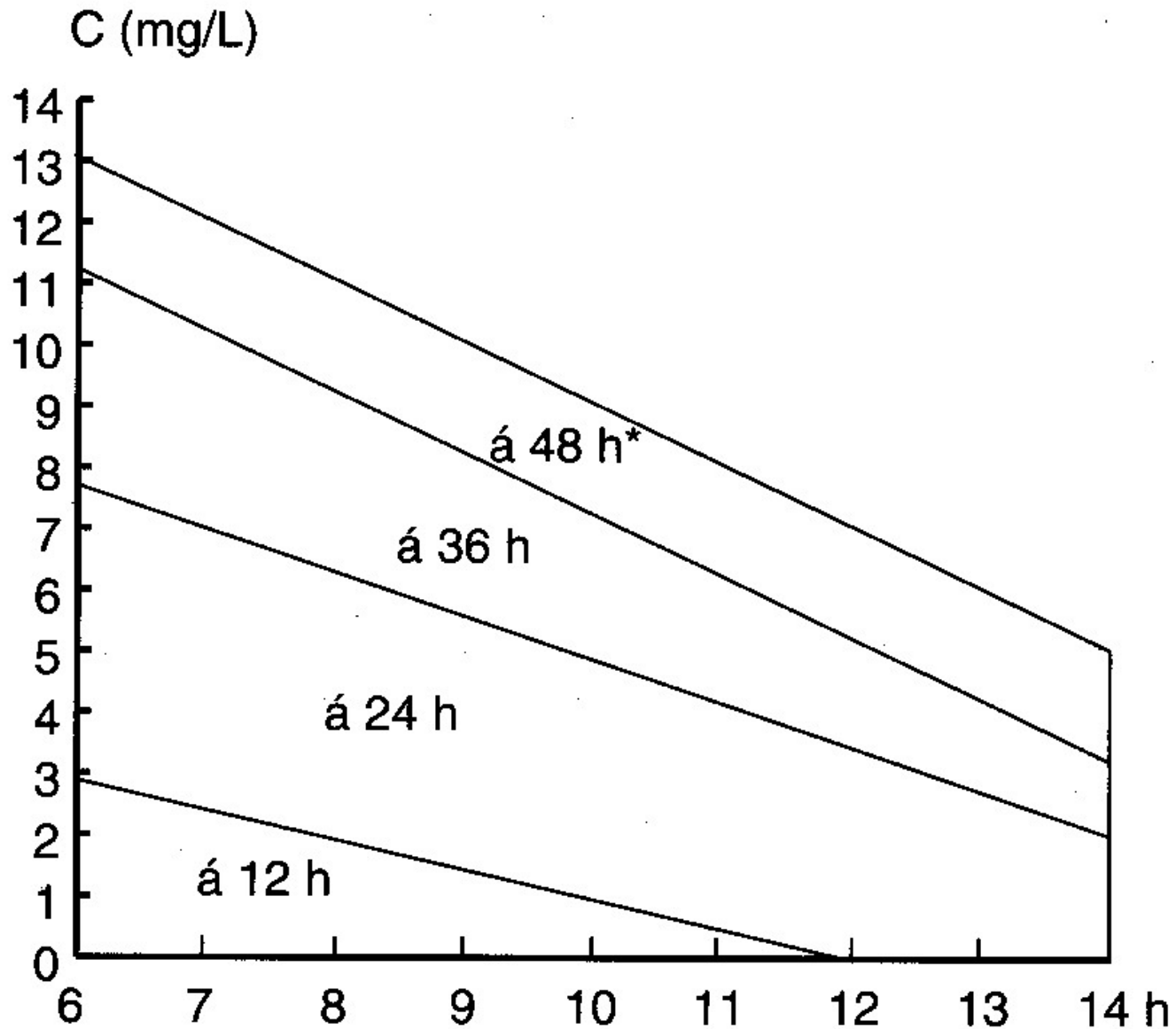
Stejně jako u vankomycinu

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



Amikacin

- 1x denně v infuzi :

Hladina se měří po 3. dávce, tj. 3. den terapie amikacinem.

Jsou nutné 2 oděry krve.

- První odběr (minimální dávka, důležitá kvůli toxicitě):

těsně před podáním 3. dávky - hladina do **7-14 $\mu\text{mol/l}$** .

- Druhý odběr (maximální dávka):

30-60 minut po vykapání infuze - hladina **43-60 $\mu\text{mol/l}$** .

Význam monitorování

- redukce toxicity
- snížení nefrotoxicity z 3-4 % na 1,4 %
- kratší doba léčby / hospitalizace
- snížení nákladů

Nežádoucí účinky

- **Poškození vestibulárního systému (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 - při rychlé aplikaci vysokých dávek i.v., obvykle na JIP při kombinaci AG s dalšími léky
- Alergické reakce

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

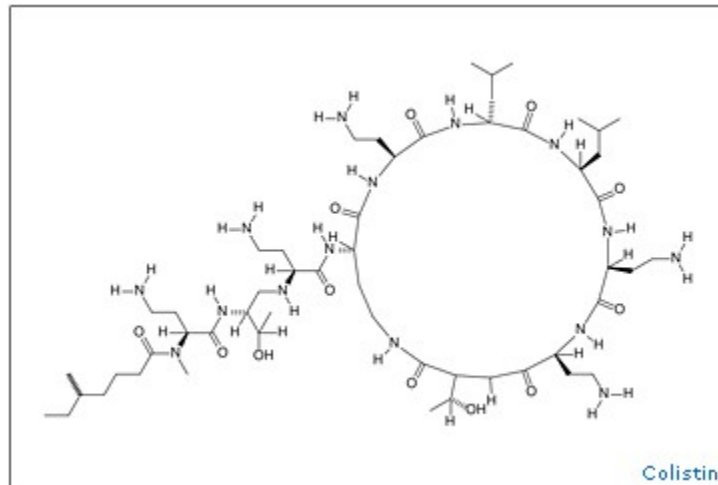
Antibiotika-rozdělení

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)
 - beta-laktamy
 - glykopeptidy
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
 - (fluoro)chinolony
 - rifampicin
- C) ATB inhibující proteosyntézu
 - makrolidy (+ azalidy + ketolidy)
 - linkosamidy
 - tetracykliny
 - chloramfenikol
 - oxazolidinony
 - + aminoglykosidy
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) **ATB poškozující buněčnou membránu**
 - kolistin**

Polymyxiny

- **Polymyxin B** izolován 1947 z kmene *Bacillus polymyxa*, **kolistin** (kolistin sulfát, **kolistin methansulfát**) 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



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
- 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, max. 6 MIU 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

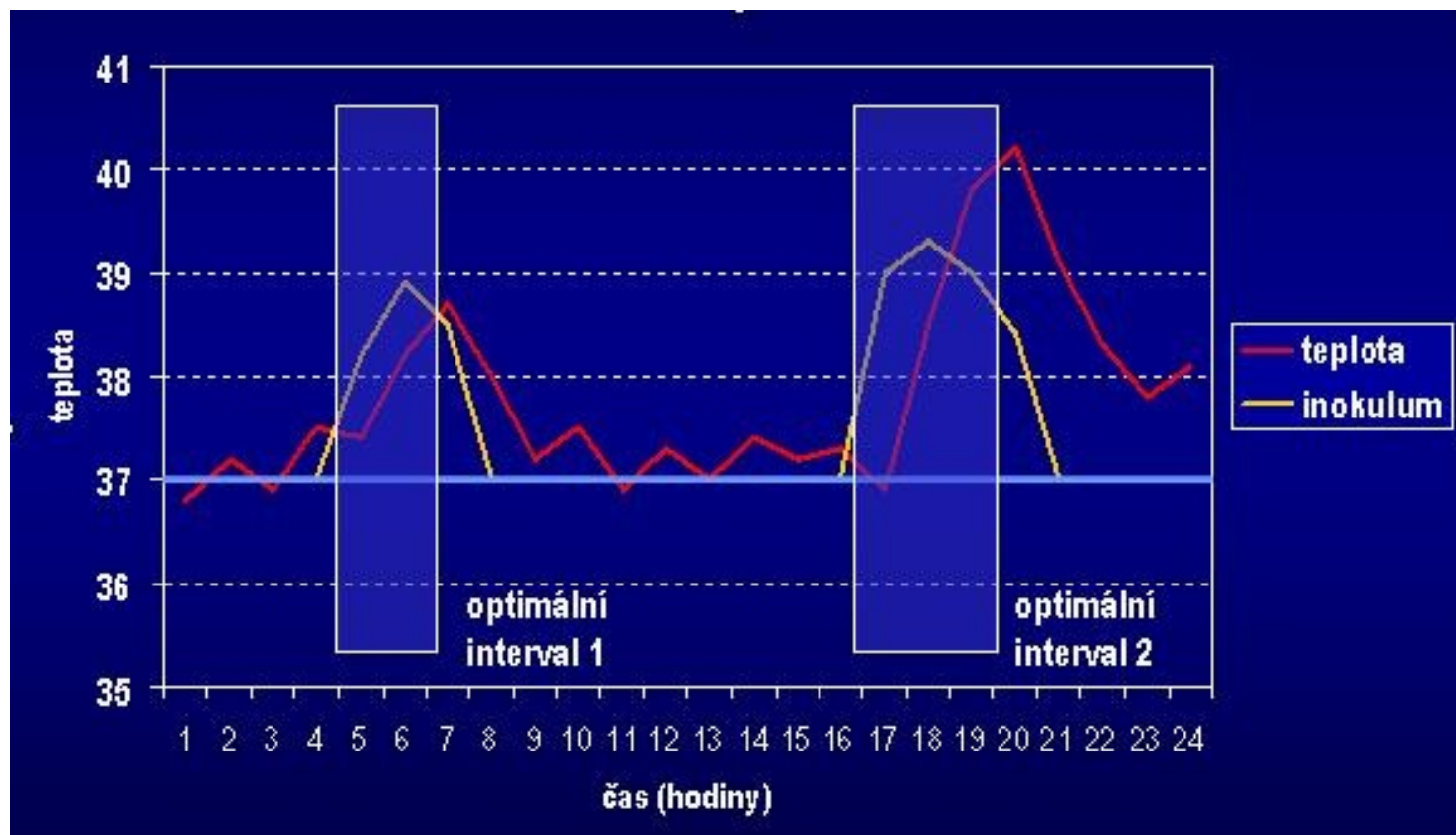
Význam:

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

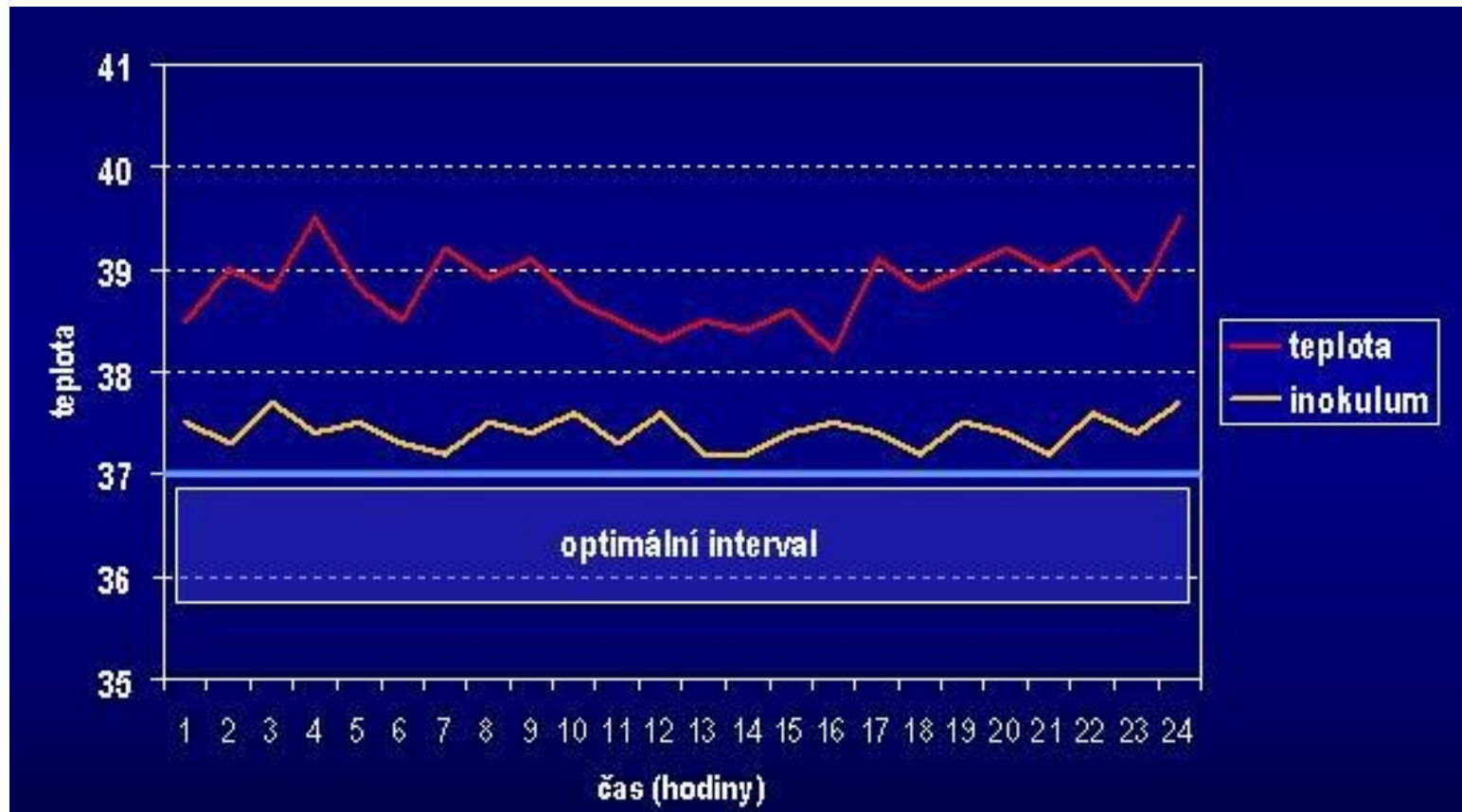
Hemokultivační vyšetření - optimální parametry

- 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 bakteriémie
- 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 lahviček:

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

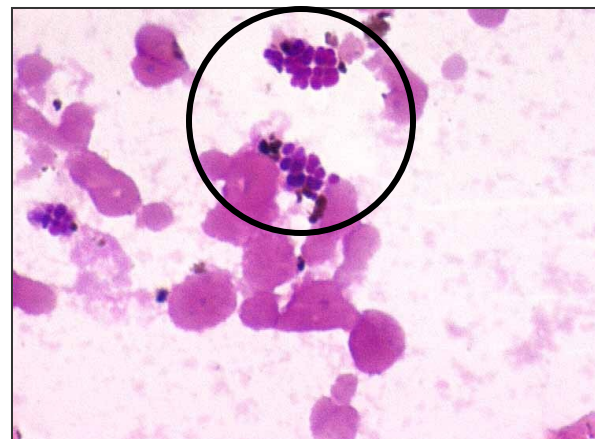
- ***Neisseria meningitidis***
 - meningokoková seps, purulentní meningitis...
- ***Streptococcus pneumoniae***
 - komunitní pneumonie, purulentní meningitis...
- ***Haemophilus influenzae typ b***
 - epiglottitis, purulentní meningitis, komunitní pneumonie ...
- ***Listeria monocytogenes***
 - meningitidy,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

Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách

Staphylococcus aureus

hlavní primární zdroje:

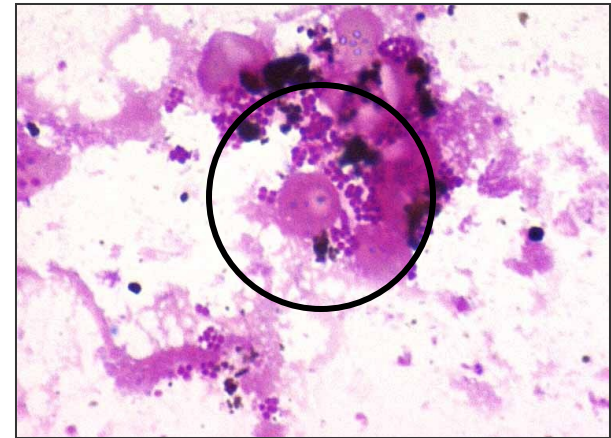
- endokarditis, septická tromboflebitis
 - infekce v místě chirurgického výkonu
 - katérové infekce
 - infekce kostí a kloubů
 - infekce cizorodých implantátů
-
- mimořádná schopnost diseminace
 - tvorba sekundárních ložisek
-
- nález v jediné HK je klinicky významný
 - nezbytnost průkazu primárního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



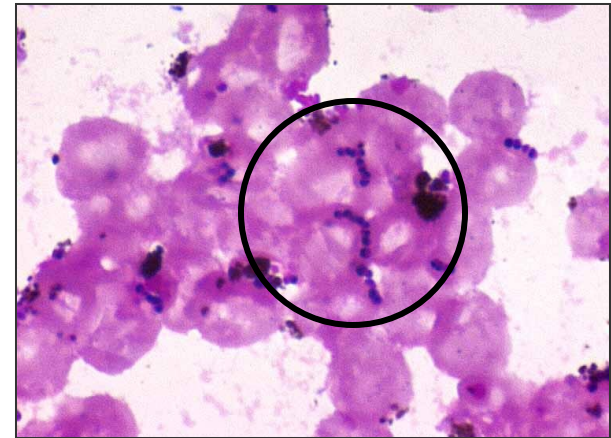
Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách enterokoky

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



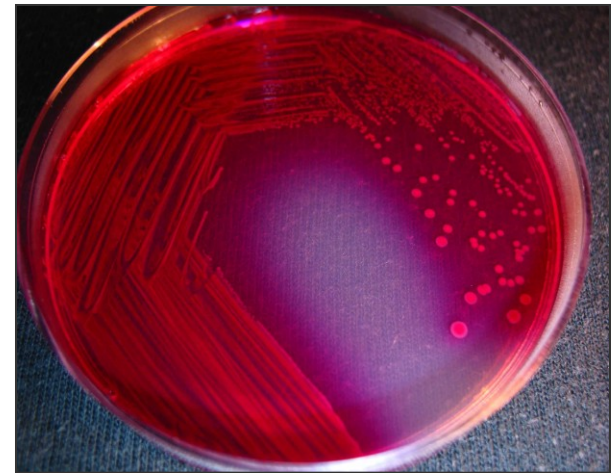
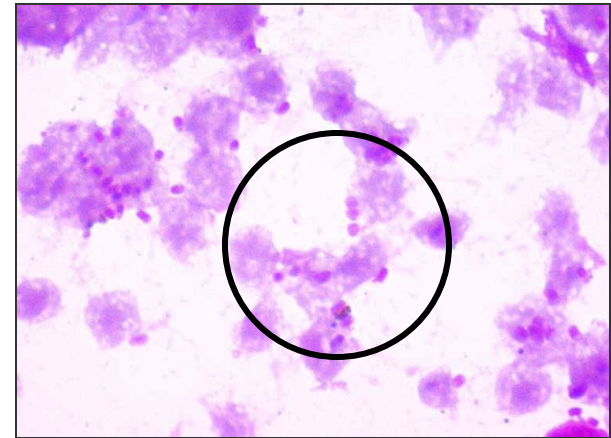
Interpretace pozitivních nálezů v hemokulturách

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

