

Antimikrobiální terapie 2

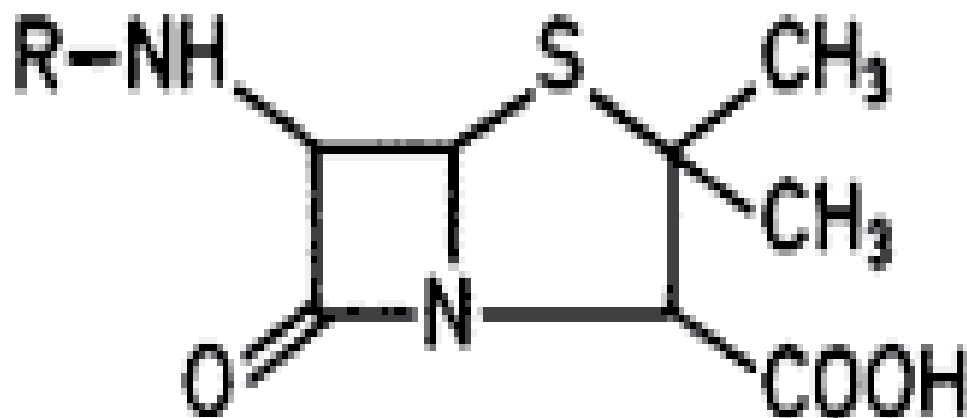
Peniciliny, infekce dýchacích cest

MUDr. Renata Tejkalová
Antibiotické středisko MÚ FNUSA
13.3.2012



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Peniciliny

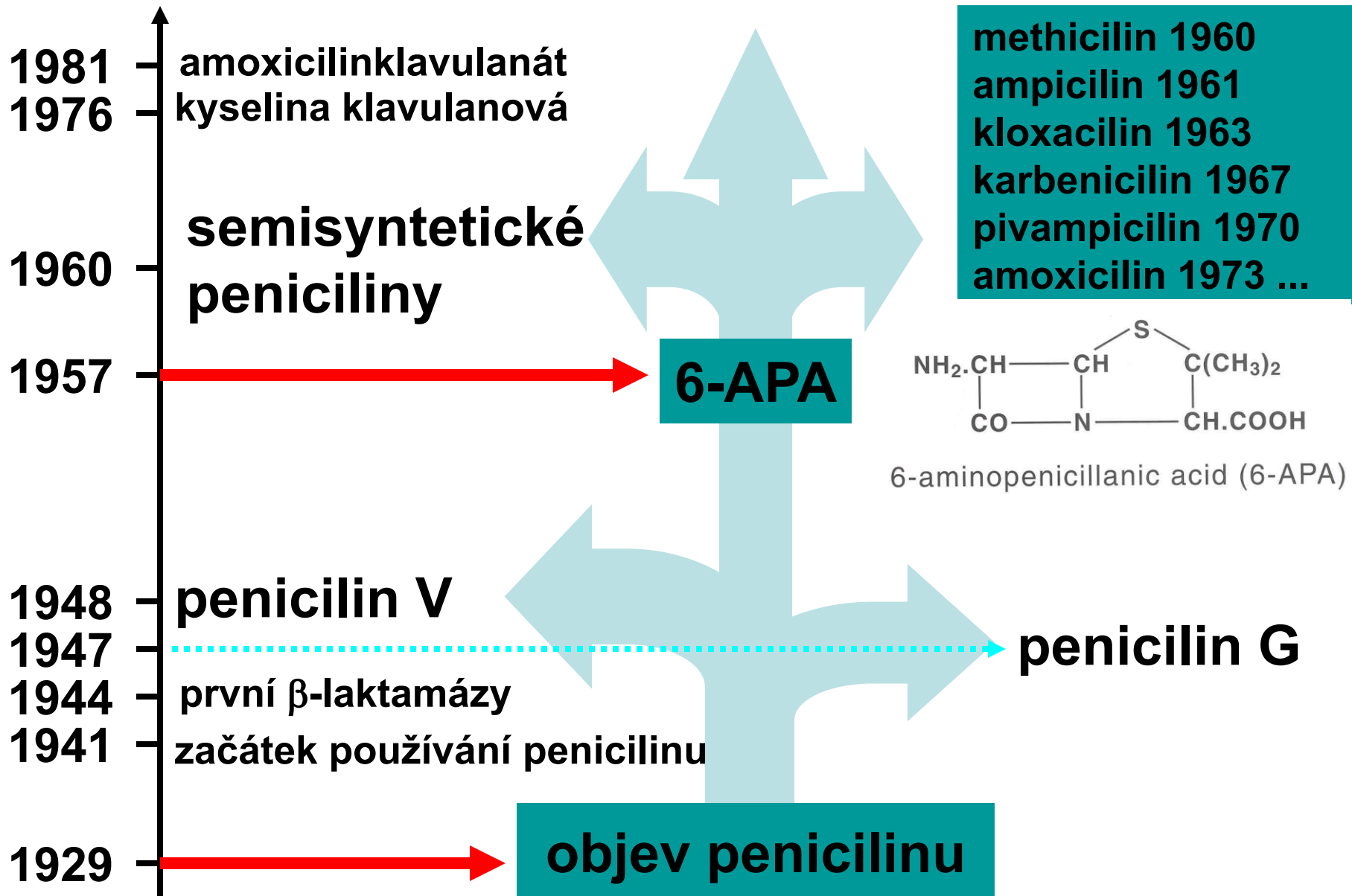


Betalaktamová ATB, původně produkty hub- **Penicillium notatum**

Struktura - vždy **čtyřčlenný betalaktamový kruh**, který je společný všem betalaktamovým antibiotikům.

U penicilinů je spojen thiazolidinovým pětičlenným kruhem

Od objevu penicilinu ...



Peniciliny

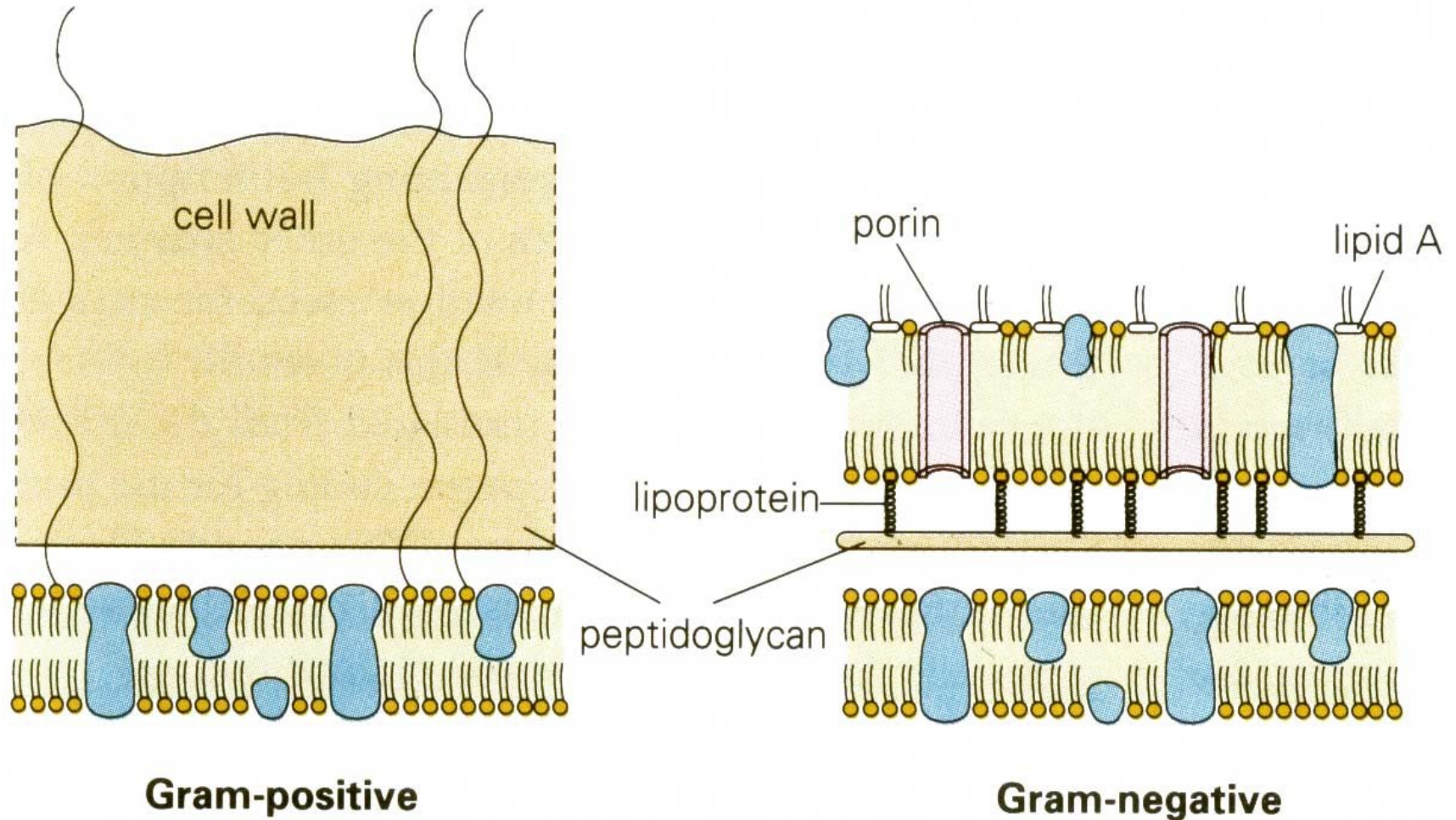
Mechanismus účinku:

inhibice tvorby buněčné stěny - vazba na **PBP** (**penicilin binding protein**, což jsou nosiči enzymů transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy, které jsou zodpovědné za syntézu peptidoglykanu (součást bakteriální stěny), vazba na PBP ireverzibilní, účinek baktericidní

Nejpoužívanější antibiotika, **baktericidní, rychlý nástup účinku, krátký postantibiotický efekt, netoxická**

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)



Terapeutické koncentrace antibiotika a vztah k MIC

in vitro:

MIC ATB je měřítkem jeho vnitřní aktivity proti danému patogenu **in vitro**

in vivo:

in vivo je klinická účinnost ATB ovlivněna **farmakokinetikou (PK) a farmakodynamikou (PD)** a **odpovědí makroorganismu**

PK se vztahuje k absorpci, distribuci a eliminaci léčiva, proto určuje časový průběh koncentrací léčiva ve tkáních a těl. tekutinách

PD popisuje vztah mezi koncentrací léčiva v plasmě a farmakologií, resp. toxikologií tj, jeho účinkem

PK a PD parametry dohromady určují bakteriologický účinek in vivo

PK/PD parametry betalaktamů

Betalaktamy vykazují **časově závislý účinek** usmrcování mikrobů, tj. účinnost je nezávislá na plasmatické koncentraci za předpokladu, že je dosaženo koncentrace nad hodnotou MIC daného mikroba, neboli, velmi vysoké koncentrace mají stejný účinek jako ty těsně nad hodnotou MIC. Takže **pro maximální antimikrobní efekt musí být dávkovací režim takový, aby sérové koncentrace převyšovaly hodnotu MIC co možná nejdelší dobu**- tato hodnota je měřena jako procento z dávkového intervalu a je vyjádřena jako **čas nad MIC**

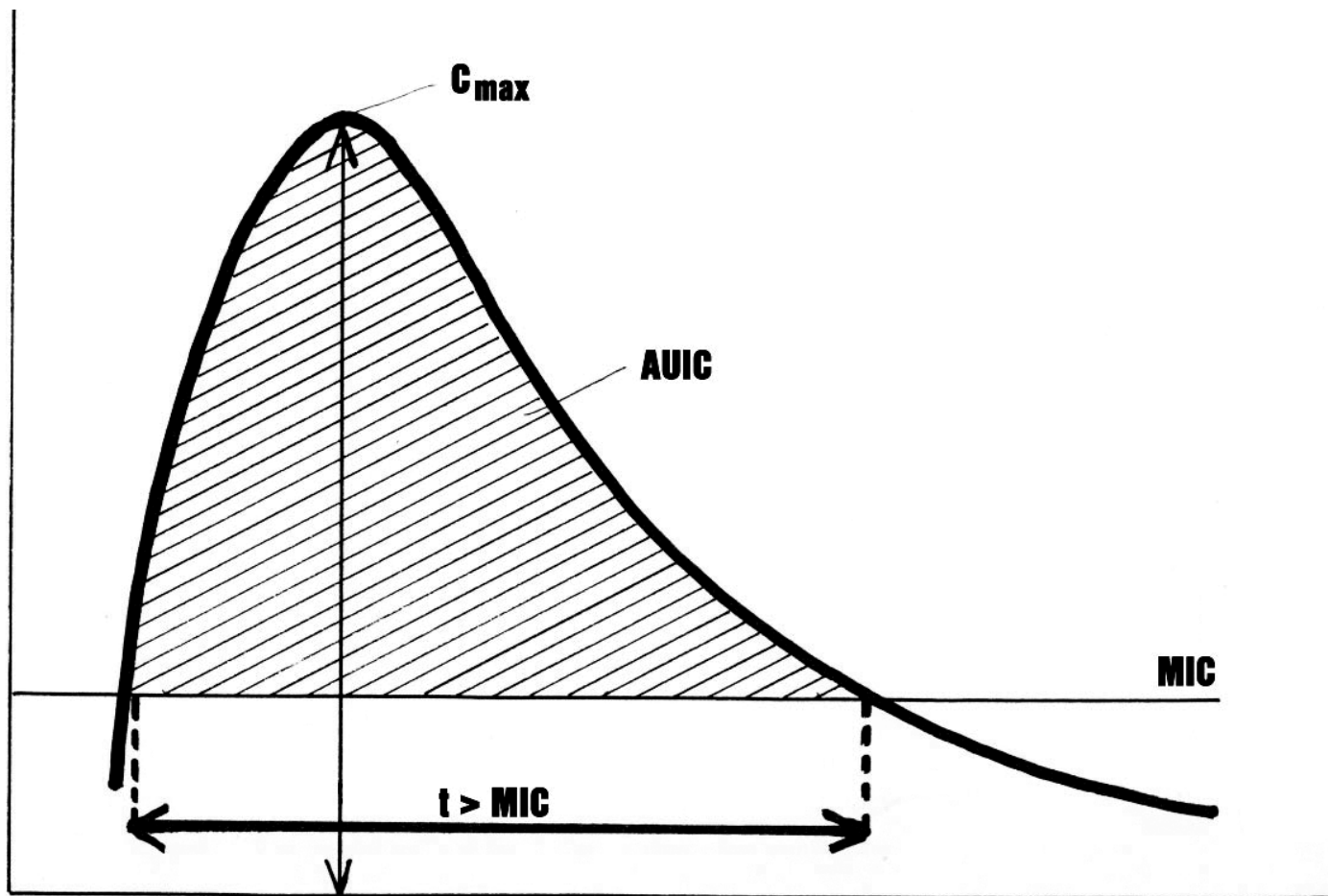
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC** pro daný patogen po asi **40% dávkového intervalu (čas nad MIC $\geq 40\%$ u penicilinů a $\geq 50\%$ u cefalosporinů)**

Proto je možno zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

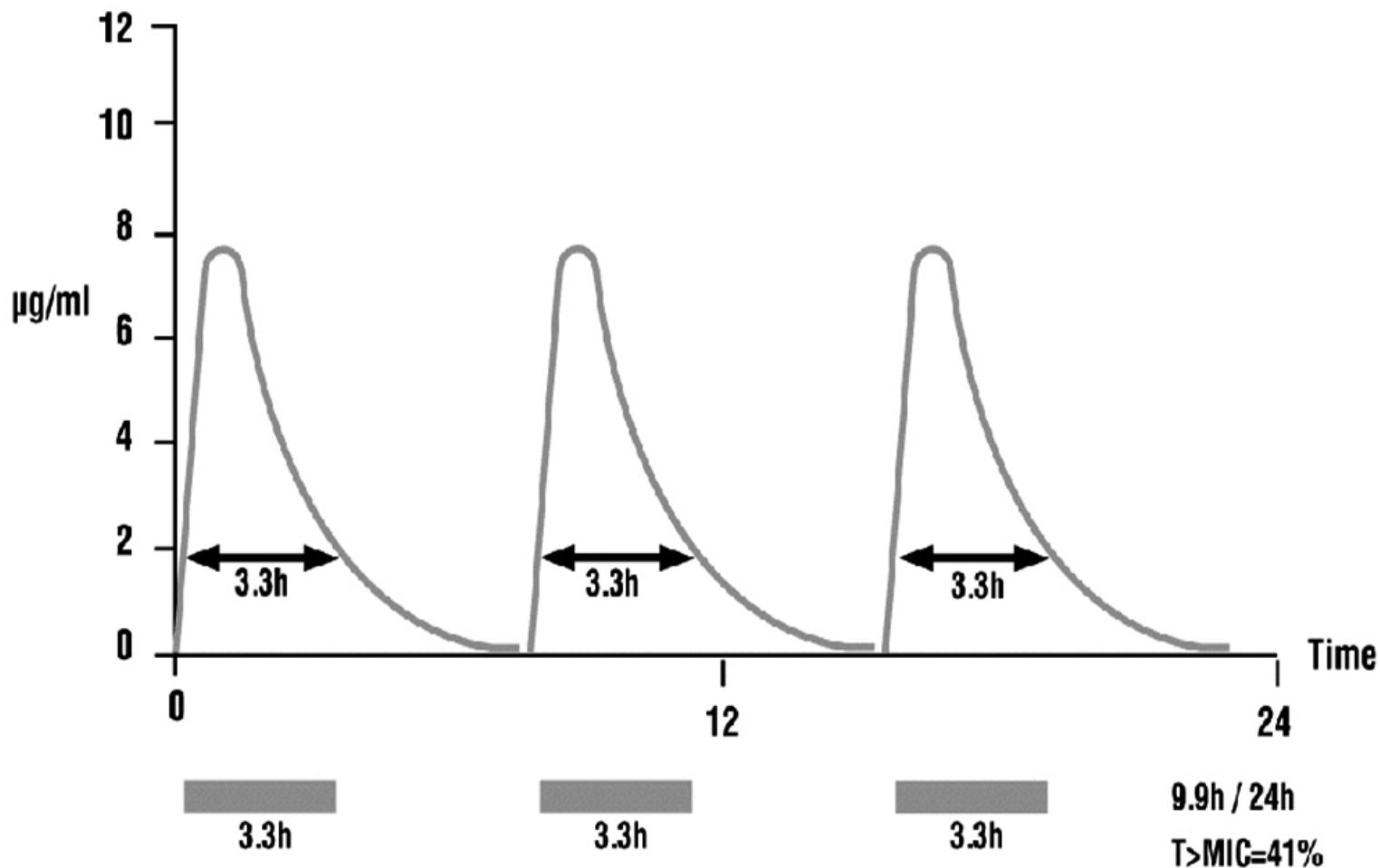
U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC)**. Tento parametr se označuje „**t > MIC**“.

Ostatní veličiny znázorněné na obrázku (C_{max} , AUIC) jsou významné u jiných skupin antibiotik



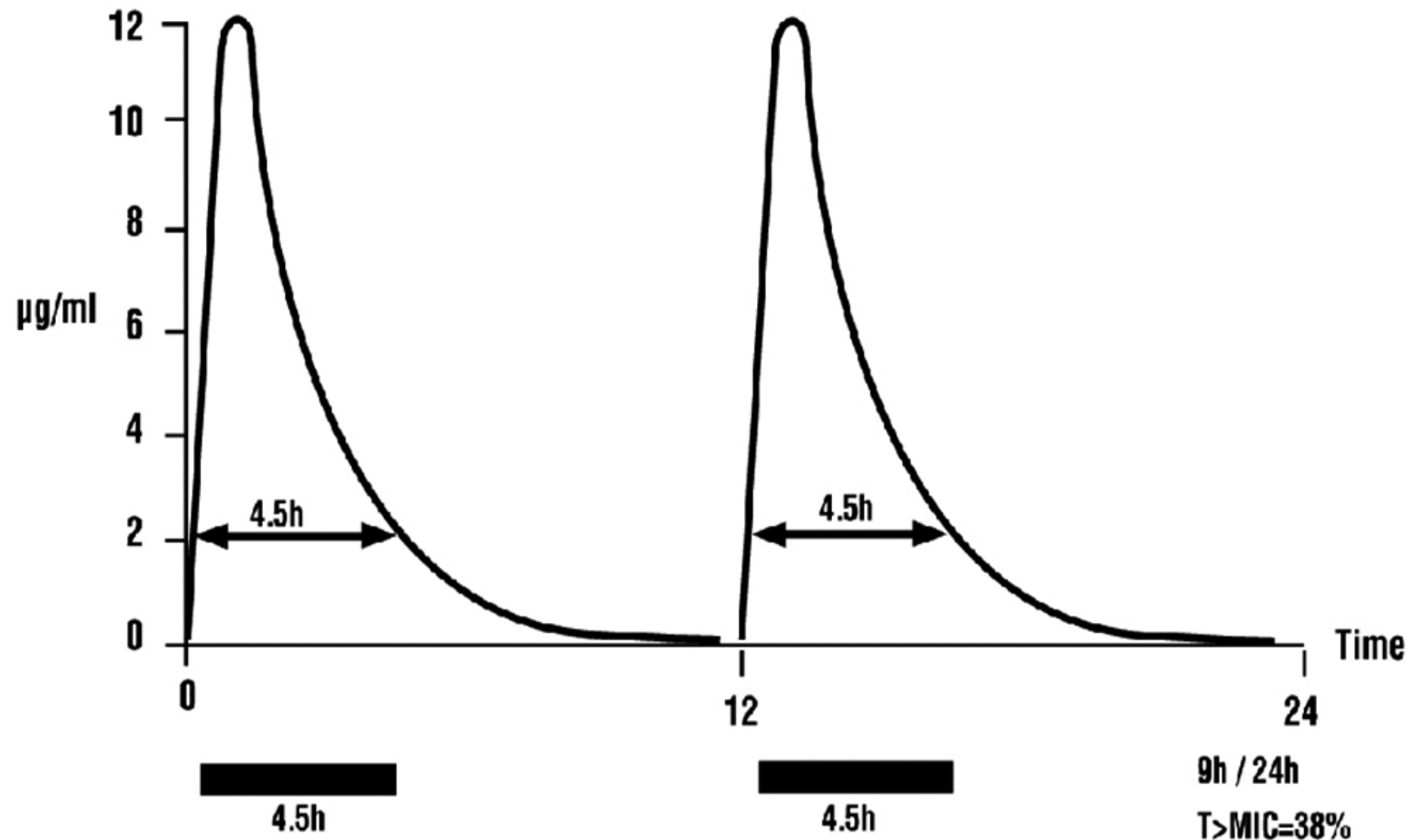
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **3x 625 mg p. o.**

V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 3,3 hodiny z osmihodinového intervalu, čili pokrývá jen **41 % denní doby**.(20) Takto vedená léčba se pohybuje na hranici účinnosti, není spolehlivá. Lze ji použít jen u lehkých infekcí a má úlohu spíše podpůrné než kauzální terapie.



Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **2x 1 g p. o.**

V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 4,5 hodiny z dvanáctihodinového intervalu, čili pokrývá jen **38 % denní doby**.(20) Přestože celkové množství antibiotika podaného za 24 hodin je vyšší než v předchozím příkladě, účinnost léčby je menší



Terapeutické koncentrace penicilinů by se proto neměly dlouhodobě pohybovat pod hodnotami MIC pro daný druh. Pouze u lehčích infekcí postačuje, když koncentrace PNC je jen 40% dávkového intervalu nad úrovní MIC

Peniciliny

Penicilin G

razantní a netoxický, ale ..

- úzké spektrum
- poločas 30 min
- rozklad v žaludku



prodloužený účinek:

- prokainPNC
- benzatinPNC

orální formy:

- penicilin V
- penamecilin

protistafylokokové peniciliny

oxacilin

peniciliny s rozšíř. spektrem
(*E. coli*, hemofily, ..., enterokoky)

ampicilin, amoxicilin

protipseudomonádové peniciliny

CARB, piperacilin

Peniciliny

Základní

**acidolabilní
acidostabilní**

**G-PEN
V-PEN**

Protistafylokokové

OXA

Rozšíř.spektrum

**aminoPEN
protipseudomonádové**

**AMP
PIP, KARB**

Kombinace s inhibitory

AMP/INH, PIP/INH

Základní peniciliny

- **Acidolabilní (inj.)**
 - **Benzylpenicilin (Penicilin G)** ve vodě dobře rozpustný, i.v.
 - **Prokain benzylpenicilin (24 h)** ve vodě těžko rozpustný sůl, s prokainem, pouze i.m.
 - **Benzathin-benzylpenicilin (Pendepon compositum)** (na konci a profylaxe) suspenze krystalů pouze pro i.m.
- **Acidostabilní (p.o.)**
 - **Fenoxymethylpenicilin (V-penicilin)** (4 - 6 h...8 h)
 - **Benzathin-fenoxymethylpenicilin (Ospen)** (6 - 8 h) draselná sůl PNC V s prodlouženým účinkem
 - **Penamecilin (Penclen)** (8 h)

Základní peniciliny

Draselná sůl benzylpenicilinu (Penicilin G...)

Obsah draslíku: v 1 g (t.j. 1,67 MIU) draselné soli je obsaženo 2,7 mmol K!

Při maximálním dávkování až **30 MIU** je potřeba počítat se značným přívodem K do organismu.

Prokain benzylpenicilin

možnost alergie i na prokain

Penicilin lék volby u infekcí vyvolaných kmeny:

Streptococcus pyogenes a další hemolytické streptokoky, pneumokoky, meningokoky, listerie, treponemy, gonokoky, difterie, anthrax, aktinomykózy

Veliká terapeutická šíře:

- | | |
|-----------------|----------------|
| - léčba angíny | 1,5 mil.j./den |
| - erysipel | 6-12 mil.j. |
| - endokarditida | 12-30 mil.j. |

Oxacilin (Prostaphylin)

Protistafylokokové ATB, špatně se vstřebává ze zažívacího traktu, pouze v i.v. formě

Eliminován ledvinami ale v 10% i žlučí

Veliká terapeutická šíře:

Obvyklé dávkování 500-1000mg 4-6x denně

Pro terapii endokarditidy 12 - 18 g (2g 6x lépe než 3g 4x)

Základní peniciliny - nežádoucí účinky

vzácné - peniciliny patří mezi všeobecně bezpečné látky

Alergické reakce různého rozsahu (kopřivka, horečka, bolesti kloubů, až anafylaktický šok (0,05 %)) na kteroukoliv složku léčiva(1-10 %,)

Embolicko-toxické reakce

- Nicolaův syndrom -embolicko- toxická reakce, část dávky depotního PNC pronikne intraarteriálně-trombóza, nekrotizace oblasti zásobené příslušnou arterií
- Hoigného syndrom - embolicko- toxická reakce, část dávky PNC pronikne do žilní cirkulace, náhlý stav, porucha vědomí, hypotenze, křeče,, halucinace, stavy úzkosti, trvá 2-3 min.

Aplikace megadávek

hyperkalémie

podráždění CNS

Aminopeniciliny

účinek jako PEN G

- ↓ *Str. pyogenes*
- ↓ *Str. pneumoniae*
- Neisseria* spp.
- Actinomyces* spp.
- Clostridium* spp.
- ↑ *E. faecalis*
- ↑ *L. monocytogenes*
- ↑ *H. influenzae*
- ? spirochety

... a dále:

- + *E. coli*
- + *Proteus mirabilis*
- + *Salm. enterica*
- + *Shigella* spp.
- + *H. pylori*
- *Proteus* indol+
- *Klebsiella* sp.
- *Enterobacter* sp.
- *Citrobacter* sp.
- *Bacteriodes fragilis*

Ampicilin

acidostabilní (odolný vůči ↓ pH), takže jej lze aplikovat i.v. i per os, ale vstřebává se pouze 30-60%(po jídle méně), proto **dnes jen v i.v.formě**,

vyluč. močí 70-80% , 20% žlučí, 10% metabol. v játrech

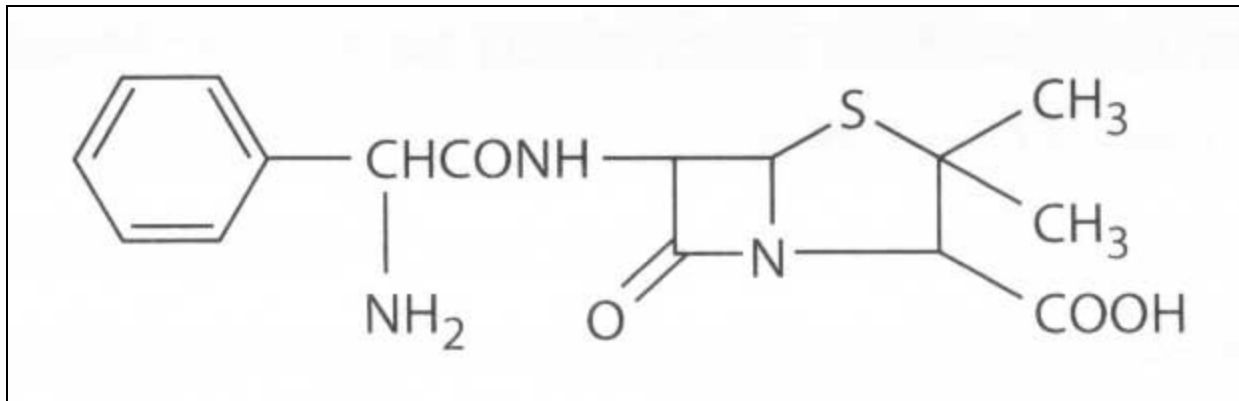
dobře proniká do tkání

Po i.v. dosahuje max. sérové koncentrace (C max) za 30 min, interval podání 4-6 hod

Veliká terapeutická šíře:

obvyklé dávkování 1-2g á 4-6 hod

Závažné infekce (endokarditidy): 16- 24 g/den (~30 MIU PEN)



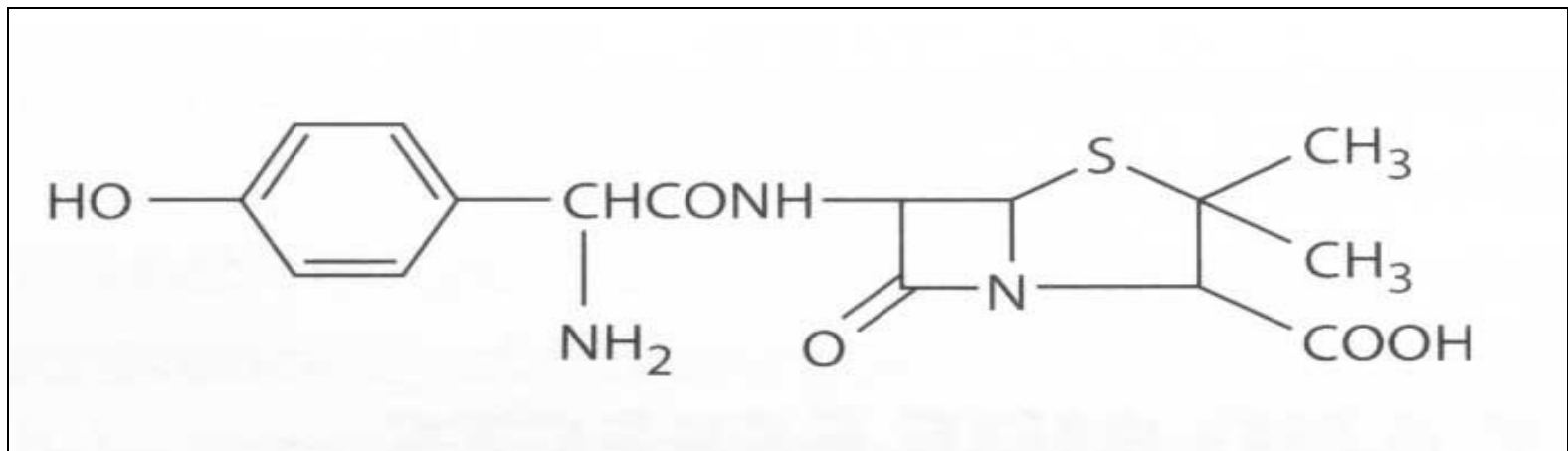
Amoxicilin (p-hydroxy-AMP)

vstřebávání 70-80% , jídlo nevadí

C max : 1,1-1,3 hod. to je 2-2,5x víc než AMP,

→ intervaly podávání á 6-8 hod

vyluč. 80% močí



Ampicilin a Amoxicilin

- distribuují se v krevním řečišti a v dobře prokrvených tkáních. Přes biologické bariéry pronikají jen omezeně, do buněk téměř vůbec (**ne pro intracelulárně se množící bakterie**).
- na povrch sliznic pronikají jen málo, teprve při zánětu spojeném s exsudací se jejich koncentrace na povrchu sliznic zvyšuje (vhodné např. pro bronchopneumonii vyvolanou hemofilem)

Aminopeniciliny -nežádoucí účinky

GIT: 2-10%: nauzea, zvracení, průjem
(AMP: postATB kolitida u 0,5% pac.)

alergie: méně pravých alergií než PEN,
ale více exantémů (5% léčených)
toxické: \approx dávce; obv. po 4-5 dnech
u inf.monoukleózy v 95% případech,
také lymfatické leukémie a pod.

Vznik rezistence na betalaktamová antibiotika

- **Enzymatický typ** tj. produkcí inaktivačních enzymů (**betalaktamázy**), které zničí veškerá betalaktamová ATB, nestabilní vůči betalaktamázám. Hlavní **cíl** betalaktamových ATB jsou **PBP (proteiny vážící peniciliny)**. PBP jsou nosiči enzymů zodpovědných za syntézu peptidoglykanu. Betalaktamázy jsou hlavní příčinou rezistence u G+ i G- bakterií
- **Neenzymatický typ** - modifikací struktury buněčných PBP (S. pneumoniae, H. influenzae)
- **Syntéza nových PBP**, které ATB nerozliší (MRSA)
- **Snížení počtu přenašečů (porinů)** u G- bakterií (multirezistentní G- NI kmeny)
- **Efluxní pumpy**- transportní mechanismy zodpovědné za eliminaci z bakteriální buňky

β -laktamázy

= nejčastější ochrana bakterií

zákl. peniciliny + aminopeniciliny: snadná destrukce různými druhy β -laktamáz

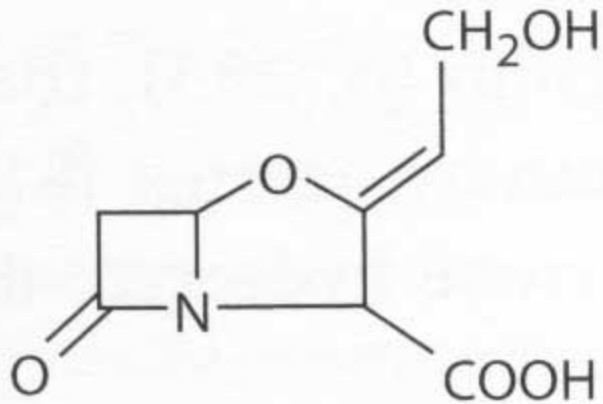
β -laktamázy konstitutivní:

Serratia, Citrobacter, Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter

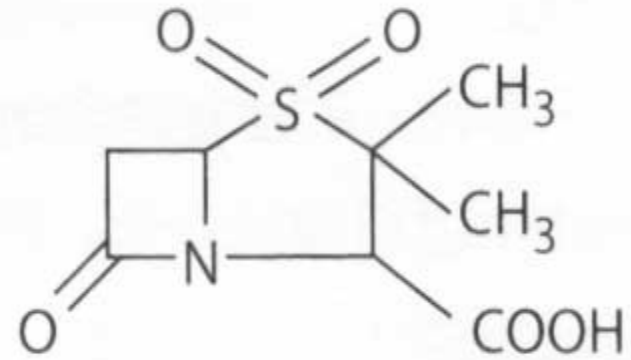
β -laktamázy získané:

S. aureus, E. coli a j. enterobaktérie, *H. influenzae, Branhamella catarrhalis, Bacteroides* spp. jejich účinek lze rušit inhibitory β -laktamáz

Inhibitory β -laktamáz

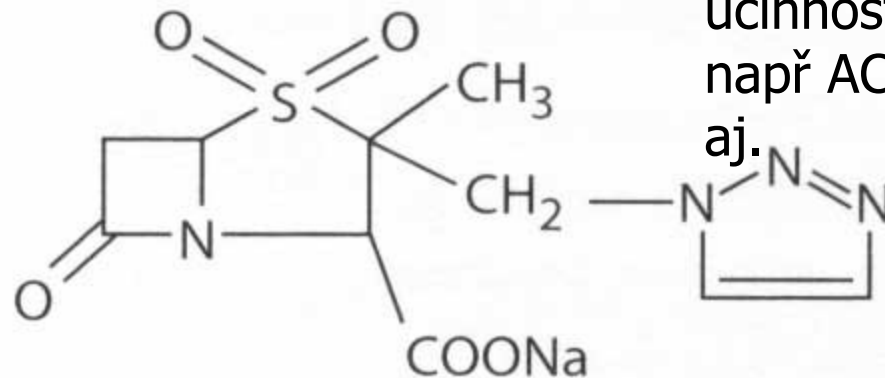


kyselina klavulanová,
žádná ATB účinnost, jen
ochrana



sulbaktam

má i ATB
účinnost
např ACBA
aj.



tazobaktam žádná ATB účinnost, jen
ochrana

Významné bakterie s častou produkcí beta laktamáz

Staphylococcus aureus (80 –90%)

Moraxella catarrhalis (90 %)

Haemophilus influenzae (7-10 %)

E.coli –TEM 1,2 (30-50 %)

Klebsiella spp. (>95%)...

Amoxicilin + kys. klavulanová

1981 – Augmentin (Beecham → GSK); obdobná farmakokinetika AMO a CLA

Poměr AMO/CLA není fixní:

i.v. inf. á	1,2 g	5:1
p.o. tbl	á 375 mg	2:1
	á 625 mg	4:1
	á 1 g	7:1

CLA stačí v malém množství, NÚ

maxDD: **AMP 24 g, CLA 1,5 g; t.j. 16:1**

V současné době trend zvyšovat množství AMO při nezměněné dávce CLA (stačí i malá dávka pro ochranu AMO) – k Augmentinu se přidává Ampi

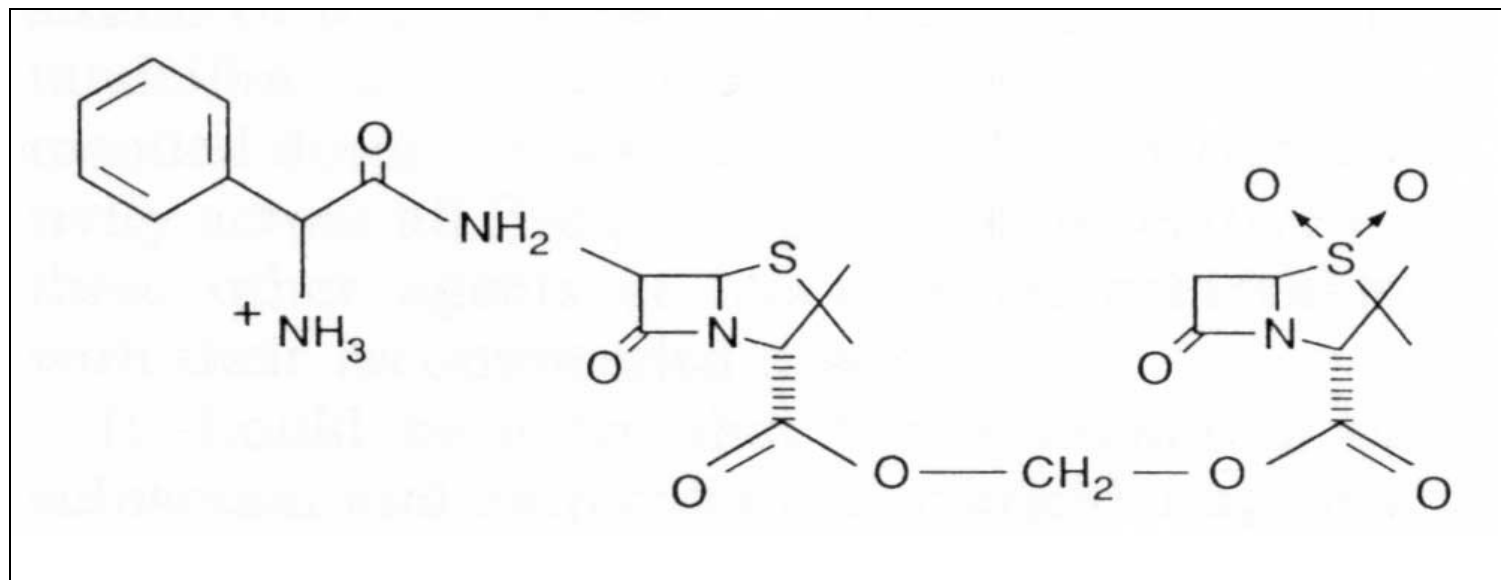
Ampicilin + sulbaktam

1987 – Unasyn (Pfizer)

i.v.: 1,5 g, hmotn. poměr AMP/SLB je 2:1

p.o.: Ampicilin/sulbactam, tbl á 375 mg

fixní poměr AMP 220mg : SLB 147 mg



Režimy při orální léčbě

	Dopor. režim	Dávka ATB	ATB/den
AMO (referenční)	3x 500 mg	3x 500 mg	1.500 mg
AMO/CLA	3x 375 mg	3x 250 mg	750 mg
	3x 625 mg	3x 500 mg	1.500 mg
	2x 1 g	2x 875 mg	1.750 mg
AMP/SLB	2x 375 mg	2x 250 mg	500 mg
	2x (2x 375)	2x 500 mg	1.000 mg

Doporučení k dávkování

A) orální léčba

Denní terapeutická dávka orálních aminopenicilinů by měla být 2-3g/den u dospělých, 50-90mg/den u dětí)

AMO/CLA

3x 625 mg

jen lehké infekce

4x 625 mg

compliance?(dodržení léčebného režimu)

2 x 1g

intermitentní režim

3 x 1g

O.K. (2,5 g AMO)

řešení: tbl. s řízeným uvolňováním

AMP/SLB: dávky 1,5 g ampicilinu/den je dosaženo až při režimu 3x 2 tbl.

Doporučení k dávkování

B) parenterální terapie

AMP/SLB: lag. 1,5g; **AMO/CLA**: lag. 1,2g

minim. á 8 hod, lépe á 6 hod.

max. dávka: **AMP/SLB 4x 3g (8g AMP/d)**

max. dávka: **AMO/CLA: 4x1,2 (4g AMO/d)**

Je možné přidat AMP:

4x (AM/INH + 2-3 g AMP)

→ celková dávka AMP 12-16 g/d

Piperacilin/Tazobactam(Tazocin)

Kombinace **PIP/TAZO v poměru 8:1**

Pouze v i.v. formě, per os se nevstřebává

Širokospeké spektrum G+ i G- i PSAE

Dobrý průnik do tkání, vazba na bílkoviny plasmy z 16-22%

Cmax: za 40-60 min po i.m.

intervaly podávání á 6-8 hod

vyluč. 80% močí,20% žlučí

Není odolný vůči ESBL ani MRSA a VRE

Indikace: závažné nemocniční infekce

Základní peniciliny - indikace:

Konsensus používání antibiotik I.

Penicilinová (betalaktamová) antibiotika.

HOŽA J., JINDRÁK V., MAREŠOVÁ V., NYČ O., SECHSER T., SUCHOPÁR J., ŠVIHOVEC J., URBÁŠKOVÁ P.

*Subkomise pro antibiotickou politiku Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv
ČLS JEP*

Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí primární péči.

Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Antibakteriální léky doporučené u empirické ambulantní léčby komunitní pneumonie podle posledních zahraničních konsenzů

Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých
(Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, Společnost infekčního lékařství ČLS JEP)

V mezinárodním kontextu se ukazuje, že země s nízkou spotřebou antibiotik, **které současně preferují používání základních penicilinů, a to zejména v primární péči, mají minimální problémy s antibiotickou rezistencí.** Trendy posledního desetiletí v České republice jsou však spíše opačné.....

Infekce dýchacích cest

Přesnější je mluvit o **zánětech dýchacích cest**, s narůstající alergizací populace může mít konkrétní onemocnění stejně dobře infekční nebo alergickou příčinu případně alergický zánět může navazovat na infekční. V běžné praxi není vždy možné tyto situace na první pohled odlišit, zvláště u onemocnění horních dýchacích cest

Bateriální, virové a alergické noxy indukují zánětlivou odpověď sice různými cestami, konečný efekt je však navzájem klinicky velmi podobný.

Etiologie respiračních nákaz

Zhruba v 80% virová etiologie, zapomíná se na to, zvláště u faryngitidy, bronchitidy, a v menší míře i u sinusitidy a otitidy

Bakteriální záněty mívají jasnou symptomatologii, ale pouhá hlenohnisavá sekrece může mít příčinu stejně virovou nebo alergickou, protože všechny tyto záněty vyústí do invaze neutrofilů do místa zánětu.

BAKTERIÁLNÍ AGENS

- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus*

-
- *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*
 - *Legionella pneumophila*

Streptococcus pyogenes

V dýchacích cestách se uplatňuje hlavně jako původce **faryngotonsilitidy**, postižení jiných úseků je vzácné.

Hlavní **faktor patogenity je M protein**. Existuje více než 80 antigenně odlišných typů. M typ podle všeho určuje i charakter patogenity kmene. Řada dalších faktorů patogenity (OF protein, lipoteichoová kyselina, proteáza, exofermenty a exotoxiny...).

Velmi vzácně mohou invazivní kmeny vyvolat i **nekrotizující pneumonii**.

Streptococcus pneumoniae

Pneumokoková infekce se v průběhu 120 let nesmírně změnila, aniž známe dobře příčiny.

Pouze **kmeny s polysacharidovým pouzdrém jsou patogenní**, ale průběh infekce se nedá vysvětlit pouze existencí pouzdra. Na virulenci se podílí více faktorů

povrchový protein A

povrchový antigen A

hyaluronidáza

pneumolysin (typický toxin)

dvě neuraminidázy

autolysin

cholin vázající protein A

Všechny indukují expresi **prozánětlivých cytokinů a pneumolysin** má vyslovený destruktivní účinek na povrchové struktury buněk epitelu dýchacích cest i jiných tkání

Haemophilus influenzae

Polysacharidové pouzdro je rozhodujícím faktorem pro vznik invazivní infekce, proto plošné očkování proti Hib všude zásadně redukuje výskyt invazivních infekcí.

Další faktory virulence: adhesiny, enzym štěpící IgA, lipopolysacharid a nízkomolekulární glykopeptid. Kmen bez pouzdra může vyvolat systémové onemocnění, i když zřídka a je třeba vyšší infekční dávky.

Je významným patogenem u dětí i u dospělých.

Moraxella catarrhalis

Mikrob několikrát změnil jméno. Je to minoritní respirační patogen, který nemá žádnou specifickou patologii.

Mechanismy patogenity jsou běžné, fimbrie jako adhesiny a lipooligosacharid.

Těžké formy infekce vyvolává zřídka, lze ji však najít ve všech situacích, kde se dá čekat bakteriální patogen, méně často než pneumokok nebo hemofilus, často se najde v mikrobiálních směsích při exacerbaci CHOPN.

Prakticky významný je fakt, že kolem **90% kmenů produkuje beta-laktamázy**, s čímž je třeba při volbě empirické terapie počítat.

Staphylococcus aureus

Jako respirační patogen je relativně vzácný, což kontrastuje s častým nosičstvím patogenních kmenů na sliznici nosu.

V dýchacích cestách se podílí se na části případů **sinusitidy** či **exacerbace bronchitidy** a na **části případů pneumonie**.

Primární pneumonie je velmi vzácná, někdy u kojenců a sešlých lidí, občas nozokomiální. Mnohem častější je **sekundární pneumonie při chřipce nebo nozokomiální ventilátorová**.

Novým jevem jsou komunitní i nemocniční infekce vyvolané kmeny, obvykle **MRSA**, produkujícími tzv. **Panton-Valentinův leukocidin, cytotoxin zřejmě odpovědný za nekrotizující kožní záněty a pneumonie**.

Akutní tonzilitida

Charakteristika: je zánět postihující lymfatickou tkáň Waldayerova okruhu (synonymum- angína)

- **Etiologie: virová:** EB viry, cytomegaloviry, adenoviry
bakteriální: Streptococcus pyogenes (nejčastěji)
- **Epidemiologie:** Inkubační doba je 2-6 kapénková a kontaktní nákaza, postihuje nejčastěji věkovou skupinu 5-15 let, má sezónní, kolektivní až epidemický výskyt dnů
- **Příznaky:** rychlý začátek onemocnění, bolesti v krku, polykací obtíže, horečka, třesavka,
Obj: zduřelé, rudé mandle s čepy a povlaky, zvětšení a bolestivost uzlin
- **Vyšetření:** FW, KO+dif., CRP, mikrobiologie,
Direction antigen test (DAT)
- **Dif.dg.:** syndrom infekční mononukleózy



Streptokoková tonzilofaryngitida - léčba

- **Penicilin G / V**

- lék první volby
- nové dávkovací schéma (6)-8 hod. (platí pro *S.pyogenes*!)
- 10 denní podávání event. 5 dní + Pendepon

- **Makrolidy**

- neužívat zbytečně jako lék 1.volby !!!
 - CAVE: narůstající rezistence *S.pyogenes*
-

- **Nevhodná antibiotika**

- TET, COT (rezistence *S.pyogenes*)
- aminopeniciliny (obtížná dif. dg. s EBV infekcí)

Akutní sinusitida

Charakteristika: infekce jedné nebo více paranazálních dutin

(synonyma- akutní rinosinusitida)

- **Etiologie:**
 - virová: respirační viry
 - bakteriální: **Streptococcus pneumoniae**, **Haemophilus influenzae**, **Moraxella catarrhalis**
 - mykotická - u imunodeficitních stavů
 - polybakteriální - u odontogenní infekce
 - alergická
- **Epidemiologie:** přenos kapénkovou nákazou, častá komplikace virového zánětu HCD
- **Příznaky:** přítomnost aspoň dvou ze třech hlavních příznaků: **sekrece z nosu**, **nosní neprůchodnost**, **bolesti hlavy**, další doprovodné příznaky zánětu HCD- tubární obstrukce, kašel, kýčání, rinolálie
- **Vyšetření:** zobrazovací metody, mikrobiologie ze střední nosní etáže, FW, KO+dif., CRP
- **Dif.dg.:** alergie, nosní polypy, cizí těleso, nádory, neuralgie

Patofyziologie sinusitidy



Akutní sinusitida -léčba

Antibiotika-lokální, systémová s výsledkem výtěru:

1. **Amoxicilin,**
2. **Aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz,**
Cefalosporiny II.generace,
3. Makrolidy a Co-trimoxazol v případě alergie

Podpůrná léčba - dekonescencia, antipyretika, mukolytika, antihistaminika

Akutní epiglottitida

Charakteristika: perakutní zánět příklopky hrtanové s extrémním otokem

Etiologie bakteriální:

Haemophilus influenzae typ b, Streptococcus haemolyticus, Stafylococcus aureus, anaeroby

Epidemiologie: kapénkový přenos, postihuje především dětský věk

Příznaky: bolesti v krku, polykací obtíže, stagnace slin a hlenů, respirační infekce, horečka, celková alterace, neklid

Vyšetření: opírá se o lokální nález zvětšené, prosáklé epiglotis

Dif.dg.: subglotická laryngitida, alergický edém, aspirace cizího tělesa, akutní lingualní tonzilitida

Léčba: U nekomplikovaného průběhu incize abscesu, ATB, kortikoidy, infuze (kritických 24 hodin)

Parenterální ATB: aminopeniciliny event. aminopeniciliny s inhibitory beta laktamázy, cefalosporiny III. gen.

Akutní subglotická laryngitida (Pseudokrup)

Charakteristika: virový zánět v nejužší části HCD u dětí spojený se stupňující se inspirační dušností

- **Etiologie: virová:** adenoviry, viry influenzy, parainfluenzy
- **Epidemiologie:** kapénkový přenos, postihuje především kojence a batolata
- **Příznaky:** přichází náhle-štěkavý kašel, inspirační stridor, zatahování jugula a mezižebří, cyanóza
- **Vyšetření:** opírá se o klinický obraz
- **Dif.dg.:** epiglotitida, cizí těleso, alergický edém, spastická bronchitida, nádory hrtanu
- **Léčba:** intenzivní péče, kortikoidy, mukolytika, dostatek tekutin, ataraktika, úprava mikroklimatu, lokální antimikrobiální terapie
- **Komplikace:** bronchopneumonie

Akutní zánět středního ucha

Charakteristika: zánět sliznice středoušní dutiny a Eustachovy trubice

Etiologie:

virová: respirační viry

bakteriální: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*

Epidemiologie: kapénkový přenos, postihuje především dětský věk, epidemických výskyt v chladných měsících

Příznaky: bolesti ucha, respirační infekce, horečka, rýma, porucha sluchu, neklid

Vyšetření: opírá se o otoskopii-

Dif.dg.: zánět zevního zvukovodu, KHCD, cerumen, cizí těleso

Léčba: medikamentózní - antipyretika, antihistaminika, nesteroidní antiflogistika
vasokonstriční přípravky

Antibiotika dle klinického stavu a při event.komplikacích s výsledkem mikrobiologie,
Empiricky **aminopeniciliny**,

Další volba **aminopeniciliny s inhibitory beta laktamázy, cefalosporiny II. generace**,

U alergie **makrolidy**

CHRONICKÁ BRONCHITIS a CHOPN

- **Patogeneza:** neutrofilní zánět v dýchacích cestách a plicním parenchymu - je vždy **multifaktoriálního původu**, v zásadě nejde o infekční onemocnění, infekce (obvykle virová) může spolupůsobit při vzniku nemoci.
- Infekce je však asi z 50% spouštěcím momentem exacerbace a podílí se na její symptomatologii. V různé směsi se uplatňují ***Str. pneumoniae, H. influenzae a M. catarrhalis***, jiné patogeny méně podle okolností.
- **Podání antibiotik má smysl jen v akutní exacerbaci**, jsou-li splněna příslušná kritéria (zhoršení dušnosti, zmnožení sputa, purulence sputa) příp. zánětlivý KO
- V těžké exacerbaci má správné antibiotikum život zachraňující význam

Pneumonie

Akutní respirační onemocnění, postihující alveoly, respirační bronchioly a plicní intersticiium

V ČR ročně hlášeno 80-150 000 případů

Mortalita v ČR: 29,6/100 000 obyvatel

Ročně 13 000 hospitalizací pro pneumonii

Mortalita ambulantně léčených 5%

Mortalita u hospitalizovaných až 25%

V celosvětovém měřítku jsou pneumonie na 3. místě ze všech příčin úmrtí a na 1. místě ze všech infekčních onemocnění

(Farmakoterapie vnitřních nemocí, J. Marek a kol. 2005)

Pneumonie - diagnostika

1. klinický obraz - bolesti svalů, kloubů, slabost, horečka, kašel, bolesti na hrudníku, dušnost
2. fyzikální nález – trubicové dýchání, přízvučné chrůpky, pleurální třecí šelest, u atypických pneumonií – minimální nález
3. laboratorní známky – FW, KO + diferenciál., CRP
4. rtg nález
5. mikrobiologická dg. – kultivace sputa, BALu, krve
detekce antigenů - *S. pneumoniae*, legionely
průkaz protilátek – chlamydie, mykoplasmata, legionely

PNEUMONIE - charakteristika

typická
bakterie

atypická
viry, legionely,
chlamydie, mykoplasmata

- vznik
- horečka
- kašel
- fyzikální nález
- rtg obraz

- FW
- leukocytóza
- diferenciální
rozpočet

náhlý
nad 40 C, třesavka
produktivní
charakteristický
infiltrace – odpovídá
fyzikálnímu nálezu
zvýšená
nad 15000/mm³
posun doleva

pozvolnější
pod 40 C
suchý, dráždivý
nevýrazný
rozsáhlejší

velmi zvýšená
do 15000/mm³
lymfocytóza

Pneumonie – dělení

Komunitní pneumonie - community-acquired pneumonia (CAP)

Často primárně zdraví lidé, imunitní odpověď standardní, klinický obraz má výpovědní hodnotu → u části nemocných lze odhadnout etiologii.

Nozokomiální pneumonie- Health care-associated pneumonia (HAP)

Vždy primárně nemocní lidé, často polymorbidní, což omezuje diagnostiku i terapii. Často nozokomiální patogeny, ne „atypické“.

Ventilátorová pneumonie ventilator-associated pneumonia (VAP)

+ pneumonie u tracheostomovaných

Otevřené dýchací cesty, často multirezistentní flora. Pneumonie vzniká snadno, ale lze ji diagnostikovat již v začátku. Snadná izolace agens.

Pneumonie u imunokompromitovaných (PIIC)

Často neobvyklé patogeny, současně nestandardní imunitní odpověď.
Pneumocystis jiroveci, *Mycobacterium tuberculosis* ...

Možnosti mikrobiologické diagnostiky pneumonií

Odebrat materiál k mikroskopickému vyšetření (sputum, TA, ne jen výtěr z krku a nosu) a ke kultivaci

Odebrat krev na hemokultivaci (nejméně 2-3 HK)

Odebrat krev pro serologické vyšetření na atypické pneumonie

Odebrat moč pro stanovení Ag v moči (pneumokokový a legionelový Ag)

Pozor! sputum, TA i krev nechat v pokojové teplotě, nechladit v ledničce!!!

Komunitní pneumonie - nejčastější původci

Typické:

S vyšší četností:

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

S nižší četností:

Moraxella (B) catarrhalis

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

jiné enterobakterie

Atypické:

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydia psittaci

Mycoplasma pneumoniae

Legionella sp.

Pozor! Až u 50% pneumonií není etiologické agens zjištěno!!!

Komunitní pneumonie - terapie

Doporučené postupy (vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR)

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

V ambulantní terapii:

lék I. volby **amoxicilin** (3x1g), ale pozor, možnost selhání u pacientů s pneumonií vyvolanou kmeny *Chlamydophila pneumoniae* nebo *Mycoplasma pneumoniae*

Je tedy třeba posoudit efekt léčby po 3 dnech aplikace amoxicilinu a event. nasadit makrolid (**klaritromycin**) nebo **doxycyklin**.

Tento postup se týká lehce a středně těžce probíhajících pneumonií

U hospitalizovaných pacientů:

amoxicilin/klavulanát , **ampicilin/sulbactam + event. ampi** (dle váhy pacienta), event. cef. 3 gen (**cefotaxim**) + **klaritromycin** (do objasnění).

Po zjištění etiol. agens (nejčastěji pneumokok) deescalovat .

Komunitní pneumonie

Streptococcus pneumoniae je nejčastějším vyvolavatelem komunitní bakteriální pneumonie v dospělém věku

Dle studie EARSS patříme mezi země s nejnižším výskytem kmenů *Streptococcus pneumoniae* rezistentních k penicilinu

Není tedy nutné používat v terapii respirační chinolony ani jiná záložní antibiotika

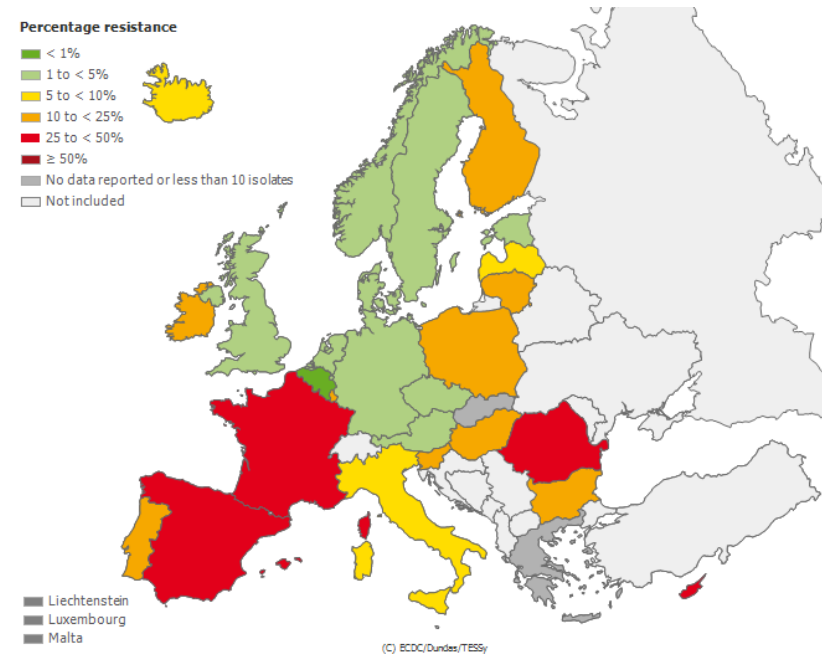
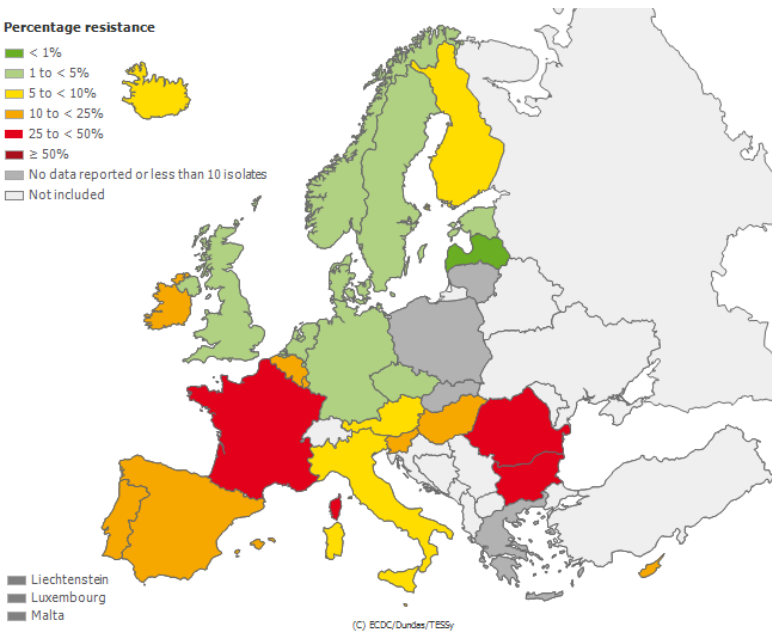
Do objasnění etiolog. agens dop. chráněné aminopeniciliny nebo cefotaxim v kombinaci s makrolidy

Lékem volby pneumokokové komunitní pneumonie i pro hospitalizované pacienty zůstává penicilin ve vysokých dávkách.

Streptococcus pneumoniae a peniciliny

2005

2010



Pneumonie nozokomiální

- vznik – primární – aspirací nebo inhalací z horních cest dýchacích
sekundární – metastaticky při bakteriemii
- zdroj – exogenní – mikrobiální flóra personálu nebo jiných pacientů
endogenní – vlastní flóra horních cest dýchacích, GIT

Nozokomiální pneumonie - často spjaty s intubací a umělou plicní ventilací.

Následek – prodloužená doba hospitalizace a vysoká mortalita.

Důležité – základní onemocnění, imunosuprese, chronická plicní nemoc, obezita, malnutrice, kouření.

Pneumonie nozokomiální - etiologická agens

- časná pneumonie – obdobné spektrum bakterií jako u komunitních pneumonií
- pozdní pneumonie – **enterobakterie, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* a jiné nefermentující tyčinky legionely**

pacienti v bezvědomí a po aspiraci: + **anaeroby**

pacienti s výraznou imunosupresí:

+ kvasinky, vláknité houby,,
mykobakterie, *Pneumocystis jirovecii*

Pneumonie nozokomiální - terapie

- běžná flóra : aminopeniciliny s inh. betalak., cefalosporiny 2. a 3. gen
+/- aminoglykosidy nebo fluorochinolony
- pseudomonádová etiologie: **antipseudomonádové betalaktamy**
(**piperacilin/tazobactam, ceftazidim, cefoperazon,**
imipenem, meropenem)
+/- aminoglykosidy, fluorochinolony
- legionelová et. : **makrolidy, fluorochinolony+rifampicin**
- anaerobní et. : **metronidazol, clindamycin, aminoPNC/inh**
karbapenemy
+ aminoglykosidy nebo fluorochinolony
- mykotická etiologie: systémová antimykotika –
fluconazol, itraconazol, voriconazol, amfotericin
- *Pneumocystis jirovecii* - cotrimoxazol
příp. virostatika, antituberkulotika