

Základy antimikrobiální terapie 10

Nitroimidazoly, anaerobní infekce

14.5. 2013

Renata Tejkalová

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Antibiotika-rozdělení

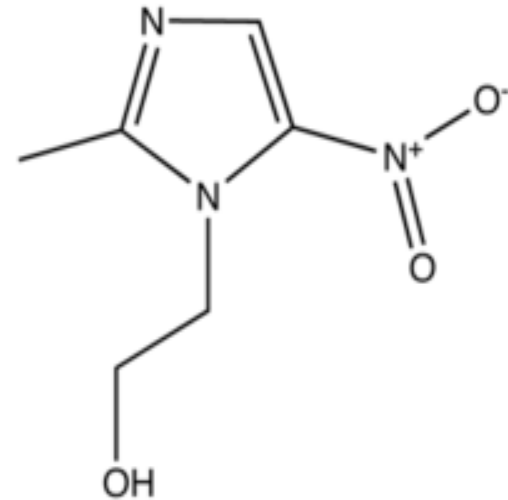
- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)
 - beta-laktamy
 - glykopeptidy
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
 - inhibice syntézy kyseliny listové
 - nespecifické inhibitory (redox reakce)
 - nitroimidazoly
 - nitrofurantoin
- E) ATB poškozující buněčnou membránu

Nitroimidazoly

Historie :

1955 izolace azomycinu (2-nitroimidazol) ze *Streptomycét*, laboratoře Rhone-Poulenc Co ve Francii

Účinek ověřen na původci protozoární kolpitidy *Trichomonas vaginalis*, později zjištěn účinek na améby, lamblie a anaerobní infekce



Nitroimidazoly

Tvoří skupinu heterocyklických látek s pětičlenným kruhem, podobnou nitrofuránům.

Působí na **anaerobní látkovou výměnu**, což vysvětluje jejich aktivitu na protozoa a anaerobní bakterie.

Mechanismus účinku: **Inhibice syntézy nukleových kyselin**

Účinek: **baktericidní**

Vyučování močí 60-80%

Vylučování stolicí 6-15%

Metabolizovány v játrech, konjugace na antibakteriálně méně účinné metabolity

Rezistence: Vzácně u anaerobů, je možná u trichomonád a améb

Farmakokinetika

- po **per os** podání dochází ke **komplexní absorpci**
- C_{\max} 500mg - 3hod.
- biologický poločas- 6-11h.
- **dobrá absorpce ze střeva** -(>90)
- nízká vazba na bílkoviny séra -(<20%)
- **dobrá distribuce do tkání** (distribuční objem 0,6-1,1 l/kg),
- intenzivně se **metabolizuje v játrech, vylučuje se ledvinami**

Nitroimidazoly

Humánní medicína

Metronidazol
(Efloran, Entizol, Klion...)

Ornidazol (Avrazor)

tinidazol

secnidazol

nimorazol

Veterinární medicína

carnidazol

dimetridazol

ipronidazol

ronidazol

Účinnost

Antiparazitární

protozoa -*G. lamblia*, *T. vaginalis*, *E. histolytica*, *Balantidium coli*,
Blastocystis hominis)

Antibakteriální

anaeroby

Antibakteriální účinek

Dobrá účinnost:

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

C.perfringens

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Veillonella spp.

Eubacterium spp.

Campylobacter spp., H.pylori
(??)

M.tuberculosis

Rezistence:

Propionibacterium spp.

Indikace:

- trichomoniáza
- infekce vyvolané Clostridium spp.
- Bacteroides spp. (celulitidy, abscesy)
- nekrotizující stomatitida + peridontální infekce
- Clostridium diff.- pseudomembranosní kolitida
- profylaxe v chirurgii
- H.pylori v kombinaci
- Giardióza

Nežádoucí účinky

- nervový systém - perif. neuropatie, křeče, závratě, poruchy vědomí
- leukopenie, útlum k.d.
- HUS
- stomatitis, kovová chuť v ústech
- GIT – 3% nevolnost, zvracení, nechutenství
- antabusový efekt(nesnášenlivost alkoholu)

Kontraindikace

- Onemocnění CNS
- Útlum kostní dřeně
- Těhotenství
- Opatrně při onemocněních jater
- Nepít alkohol!

Dávkování

Entizol (**metronidazol**) tbl 250, 500
vag. tbl 500

Avrazor (**ornidazol**) tbl 500
inj.500

U anaerobních infekcí: 2-3x denně 500mg

Trichomonóza, lamblióza: 3x denně 250mgnebo jednorázově 1,5g



Anaerobní infekce:

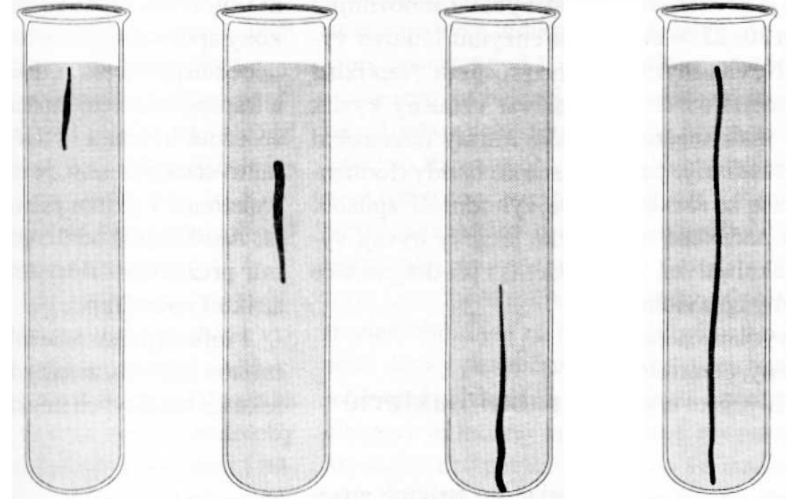
- nesnadno vznikají (spíše sekundární patogeny)
- obtížně se diagnostikují
- velmi svízelně se hojí

Anaerobní infekce

- Jsou jiné, patogeneze se řídí jinými principy.
- Infekce vznikají kvůli makroorganismu, ne kvůli mikroorganismu.
- Jsou obvykle endogenní.
- Jsou opomíjené.

Vztah různých bakterií ke kyslíku

- 1) Striktně aerobní
- 2) Mikroaerofilní (obvykle vyžadují i zvýšenou tenzi CO₂)
- 3) Striktně anaerobní
- 4) Fakultativně anaerobní, schopné růst za přítomnosti kyslíku i bez něj



Zdroj energie bakterií

- Fermentace (kvašení): vývojově nejstarší, množství energie, které se tímto způsobem získá je poměrně malé
- Aerobní respirace: k reakci je nutný kyslík, energie získaná touto cestou je 10x větší
- Anaerobní respirace: podobný proces, jen místo kyslíku je nutno dodat do reakce jinou látku (dusičnany, sírany...). Množství energie získané touto cestou je různé.

Striktně anaerobní bakterie nedokážou žít v přítomnosti kyslíku, ale fakultativně anaerobní ano. Metabolismus striktně anaerobních bakterií je méně výkonný a jejich množení pomalejší. V konkurenci s aerobními bakteriemi jsou tak v nevýhodě, ale jejich pomalý metabolismus jim na druhou stranu umožňuje namnožit se do vysokých koncentrací (krypty tonzil, zubní choboty, tlusté střevo...)

Důsledky anaer. metabolismu

- pomalejší růst a množení
- horší kompetice v boji o substrát oproti aerobním druhům
- vyšší denzita v prostředí
- zápach
- možnost identifikace podle koncových produktů metabolismu

Podmínky výskytu nízkého Eh (redox potenciál), tj. anaerobního prostředí

- destrukce tkáně (trauma, operace, nádor, hematom)
- anoxie tkáně (vaskulární příčiny)
- cizí těleso (porézní)
- tělesné dutiny (přirozené i umělé, nekomunikující)
- zvl. v souvislosti s obstrukcí, stázou

Nejen zástava transportu O₂, ale taky zvýšená spotřeba:

- současná aerobní infekce
- vyplavení redukujících substrátů

Výskyt anaerobů v organismu

dutina ústní	50-100 druhů 10^8 /ml, 50-90% anaerobů
tračník	100-500 druhů 10^{11} /ml, >99% anaerobů
vagína	10^8 /ml, 75-90% anaerobů
kůže	mazové a potní žlázy

Fyziologický význam anaerobů

- - prevence infekce virulentnějšími mikroby (bakteriální interference a to nejen mechanicky, ale tvorba bakteriocinů, nižší pH atd.)
 - tvorba vitamínu K
 - dekonjugace žluč. kyselin, steroidů (léků) –enterohepatální oběh

Lékařsky významné rody

	Gram +	Gram -
koky	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Veillonella</i>
tyčky	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Actinomyces, Arachnia</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Leptotricha</i> <i>Bilophila</i>
sporul.	<i>Clostridium</i>	

Infekce vyvolané anaeroby

absces mozku

subdurální empyém

endoftalmitida

paradentóza

infekce zubního kanálku

odontogenní infekce

chronická situsitida, mesotitida,
mastoiditida

peritonzilární absces

aspirační pneumonie

plicní absces, empyém

jaterní absces

peritonitida

nitrobřišní abscesy

apendicitida

záněty malé pánve u žen

kousnutí zvířetem

diabetická noha

klostridiové infekce

aktinomykóza

Patogeneze

- minimální invazivita při fyziologickém Eh
- obvykle endogenní mikroby
- (ne pro patogenitu, ale dostanou příležitost)
- obvykle smíšené infekce

- (Veillonova flóra: většinou 3-6 druhů)
 - Co je vedoucí agens ? Synergismus.
 - Aktinomycety i klostridia jako součásti směsi

Kdy myslet na anaerobní infekci ?

- lokalizace (fyziologická anaerobní flóra)
- zhmoždění, ischemie, cizí těleso, ...
- chronický proces
- infekce sdružená s karcinomem
- zápach
- tvorba plynu
- sterilní hnis (zvl. při pozit. mikroskopii)

Mikrobiologická diagnostika

- mikroskopický průkaz
 - aktinomycéty, klostridia
- kultivace
 - podmínky odběru a transportu
 - falešná pozitivita a negativita
- plynová chromatografie, HPLC
- průkaz antigenů, toxinů
- genetické metody

Možnosti léčby

- chirurgie (radikální)
- ATB
- zlepšit dodávku kyslíku, prokrvení tkáně
- komplexní terapie

Antibiotika

Obecně: **vyšší dávkování, delší dobu**

β -laktamy špatný průnik, proto vysoké dávkování

MET, CMF výborný průnik ale NÚ

KLI dobrý průnik a intraleukocytární transport

NE: AMG, FQ, COL, COT, CTZ,

Přístupy k antibiotické léčbě u nitrobrříšních infekcí

ATB léčba je většinou součástí komplexního přístupu

- Cíl:
- prevence bakteriémie u začínajících infekcí
 - omezení šíření infekce do okolí
 - omezení hnisavých komplikací

Racionální léčba zahrnuje znalost

- infekce z hlediska lokalizace projevů a trvání
- aktuálního bakteriologického nálezu
- lokální epidemiologické situace
- PK/PD parametrů daného antiinfektiva
- základních funkcí pacienta (ledviny, játra...)

Intraabdominální infekce

většinou způsobeny insuficiencí stěny GIT

- **peritonitidy** (primární, sekundární, terciární),
- **lokalizované abscesy**
- **náhlé příhody břišní**

Mikrobiální osídlení

Žaludek a jícen:

Počet bakterií menší než **10^3 cfu/ml**. Nejsou přítomny obligátně anaerobní bakterie. Mikrobiální flóru tvoří alfa-hemolytické streptokoky, laktobacily, kvasinky a další orální bakterie. Je zde přímá souvislost mezi pH žaludku (normálně 2-3) a počtem bakterií. V případě achlorhydrie u karcinomu žaludku stoupá počet bakterií až na 10^6 cfu/ml. Rovněž anestezie redukuje množství žaludečních kyselin a podmiňuje vzestup počtu bakterií.

Duodenum a jejunum:

Počet bakterií se pohybuje v rozmezí **10^2 - 10^4 cfu/ml**. Primárně se jedná o streptokoky a laktobacily, bakterie orální mikroflóry a vzácněji enterobakterie a bakteroidy.

Mikrobiální osídlení

Tenké střevo:

počet bakterií stoupá až na **10^6 cfu/ml**. Laktobacily a streptokoky stále dominují. V terminální části se zhruba ve stejném poměru nachází enterobakterie a bakteroidy.

Tlusté střevo:

Celkový počet bakterií v tlustém střevě dosahuje

$10^8 \times 10^{12-14}$ cfu/mg suché stolice. Anaerobní bakterie významně převažují nad aerobními. Mezi nejčastější bakterie patří **bakteroidy, klostridia, eubakterie, bifidobakterie, anaerobní koky, escherichie, streptokoky, enterokoky a jiné**. Celkový počet jednotlivých druhů dosahuje téměř 500.

Primární peritonitida (není spojena s chirurgickým výkonem)

- Difúzní bakteriální infekce bez ztráty integrity GIT.
- Často vzniká hematogenně nebo lymfogenně cestou.
- Zpravidla vyvolána jedním bakteriálním druhem (**monomikrobiální**)
- Etiol.agens: Escherichia coli , Enterococcus sp.
Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes
- Terapie: chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.
piperacilin/ tazobaktam...

Sekundární peritonitida, terciální peritonitida

způsobená průnikem bakteriálních patogenů z gastrointestinálního traktu do peritoneální dutiny, porušenou nebo i celistvou stěnou střevní, je **vždy smíšenou infekcí** (aerobní i anaerobní střevní bakterie), TP často po intervenčních výkonech v dutině břišní nejvyšší letalita

V prevenci infekcí v místě operačního výkonu má důležitou roli profylaktická aplikace antibiotik.

Terapie:

chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+ metronidazol, linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/tazobaktam, karbapenemy, tigecyklin
+ v některých situacích event. aminoglykosidy, ampicilin

Intraabdominální absces

Typické lokalizace – subfrenické prostory, Douglasův prostor

Terapie komplexní, bez chirurgické intervence ATB bez efektu

Vždy **smíšená etiologie s převahou anaerobů**

Terapie:

chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+
metronidazol, linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/
tazobaktam, karbapenemy, tigecyklin

Riziko infekce v místě operačního výkonu je podmíněno:

- stav pacienta** (např. obezita, vysoký věk, diabetes, hypoxemie, terapie kortikoidy),
- předoperační péče** (např. předchozí antibiotická léčba, dlouhá předoperační hospitalizace),
- provedení operace** (např. peroperační kontaminace, dlouhotrvající operace, nadměrná kauterizace, implantace cizího materiálu, drenáž rány)
- místně specifickou bakteriální flórou**, která většinou představuje endogenní zdroj infekce

Přístupy k antibiotické léčbě u nitrobrříšních infekcí

Pacienta nelze učinit bakteriologicky sterilním, takže **nelze nikdy zcela vymýtit infekce** v místě operačního výkonu

V prevenci hraje zásadní roli správná antimikrobiální **profylaxe**

V terapii znalost **mikrobiálního osídlení** s ohledem na místo infekce a znalost aktuální **epidemiologické situace** na daném oddělení