

Základy antimikrobiální terapie 8

Sulfonamidy, nitrofurantoin, kolistin Infekce močových cest

7.5. 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
 - sulfonamidy
 - trimetoprim
 - nespecifické inhibitory (redox reakce)
 - nitroimidazoly
 - nitrofurantoin
- E) ATB poškozující buněčnou membránu
 - kolistin

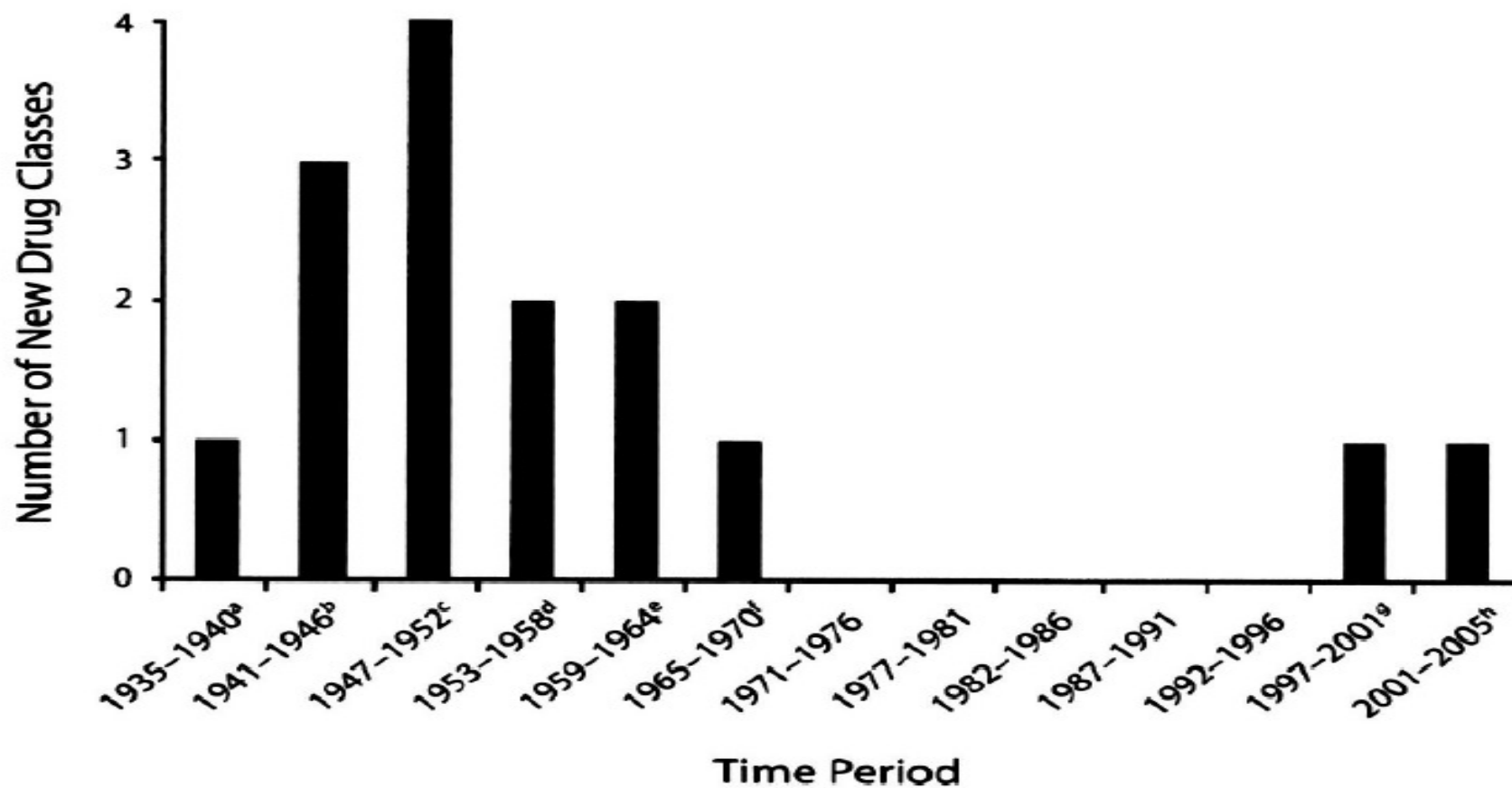
Sulfonamidy

Nejstarší antimikrobiální látky (**Domagk 1932** objevil při syntéze nových azobarviv připravil červené barvivo - sulfonamido- chrysoidin- **Prontosil rubrum.**)

Domagk zjistil při studiu antibakteriální účinnosti azobarviv in vivo, že tento přípravek uzdravil myši po podání letální dávky hemolytických streptokoků. Proto jej s úspěchem použil u lidí s erysipelem a výsledky publikoval. Za svůj objev se stal **Domagk nositelem Nobelovy ceny v r. 1939.** Prontosil rubrum je účinný pouze in vivo. Při zkoušce samotného chrysoidinu a sulfonamidu se zjistilo, že účinný i in vitro byl pouze samotný sulfonamid, **prontosil album**, nazvaný **Dipron.**

Vyrobena řada derivátů, poprvé v historii disponovala medicína širokospektrým a netoxickým chemoterapeutikem, ale právě rychlý rozvoj zkřížené rezistence omezil značně terapeutické možnosti sulfonamidů.

Renezance se dočkaly až v r . **1957 kombinace s pyrimidiny (trimetoprim).**



^a Sulfanomides.

^b Penicillins, aminoglycosides, cephalosporins.

^c Chloramphenicol, tetracyclines, macrolides, lincosamides, streptograms.

^d Glycopeptides, rifamycins.

^e Nitroimidazoles, quinolones.

^f Trimethoprim.

^g Oxazolidinones

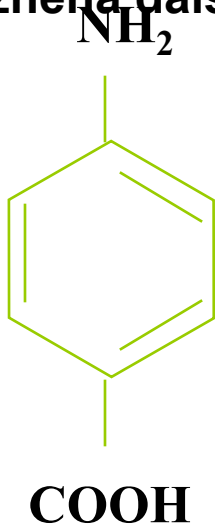
^h Lipopeptides.

FIGURE 1—Number of new drug classes introduced between 1935 and 2005.

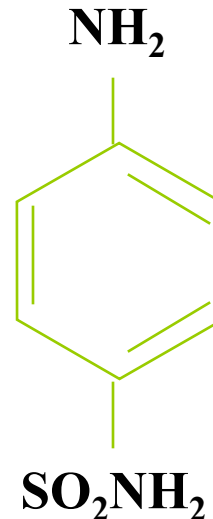
PRINCIP ÚČINKU SULFONAMIDŮ

Sulfonamidy vstupují do počátku syntézy kyseliny listové a tím v konečném dopadu **blokují syntézu nukleových kyselin – inhibice syntézy kyseliny listové.**

Sulfonamidy při tvorbě dýchacího kofermentu - kyseliny listové - **nahrazují** jako nepravý substrát **kyselinu para-aminobenzoovou** a tím **zastavují růst** citlivých mikrobů. Bakterie vlastně včleňují sulfonamidy jako falešný kofaktor místo kys. p-aminobenzoové. Tím je znemožněna další syntéza, biologická reakce se zastaví a bakterie hyne.



kyselina
para-aminobenzoová



sulfonamid

TŘÍDĚNÍ SULFONAMIDŮ

**Pro všeobecné
použití**

**Sulfathiazol
Sulfadiazin
Sulfasuccidin
Sulfadimidin**

**Vysoce rozpustné
(pro uroinfekce)**

Sulfafurazol

**Málo rozpustné
(při průjmech)**

Sulfaguanidin

Ftalylsulfathiazol

Dlouhodobě působící

**Sulfametoxazol
Sulfadimetoxin
Sulfametoxidiazin**

Pro speciální účely

**Marfanil (lokálně)
Sulfasalazin**

Praktické použití sulfonamidů

Původně citlivé byly streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomycety, nokardie .

Středně citlivá řada gramnegativních bakterií i stafylokoky. Časté indikování vedlo k rychlému **narůstání rezistence**, nejprve gonokoků, později prakticky u všech dříve dobře citlivých druhů, takže se **v současné době samotné sulfonamidy nepoužívají**.

Sulfadiazin a sulfadoxin jsou v kombinaci s **Pyrimetaminem** stále používány při terapii **malárie, toxoplasmózy a nokardiózy**.

Dosud stále úspěšná je synergická kombinace

Sulfametoxazolu s trimetoprimem v poměru 5:1 – Co-trimoxazol.

TRIMETHOPRIM - všeobecné údaje

Pyrimidinové chemoterapeutikum připravené v laboratořích firmy Wellcome (nyní GSK) v roce **1961**.

Špatně rozpustný, velmi hořký, rychle se vstřebává ze střeva, vazba na bílkoviny séra kolem 40%, vylučuje se močí v 90%, volný metabolisme v játrech kolem 10%. **Blokuje tvorbu buněčné kys. listové** inhibicí dihydrofosfátreduktázy, působení je **bakteriostatické**.

Triprim : - tbl 150 mg 2x denně, max 600mg denně. Především v léčbě a profylaxi IMC

- injekční forma ve formě laktátu je u nás nedostupná.

Působí na široké spektrum **gram+ i gram- mikrobů**, vedle toho i na rody ***Naegleria, Plasmodium, Toxoplasma, Pneumocystis carinii*** zvláště v kombinaci s některými sulfonamidy

Co-trimoxazol

Kombinace trimetoprimu se sulfametoxazolem v poměru 1 : 5 byla 1969 připravena v laboratořích Welcome (nyní GSK). Obě tyto látky inhibují dva následné kroky při bakteriální syntéze kys. listové.

Účinnost je synergická, působí až 10x účinněji než jednotlivé komponenty, účinek každé z nich je bakteriostatický, ale výsledek je baktericidní.

Co-trimoxazol

Kombinované chemoterapeutikum se širokým spektrem

Citlivé : Streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomycety, nokardie, Toxoplasma gondii, Pneumocystis jiroveci, Plasmodium spp., některé g- bakterie (E. coli, proteus, klebsiela, hemofilus)

Rezistentní : enterokoky, pseudomonády, anaeroby, chlamydie, mykoplasmata, Mycobacterium tuberculosis

Per os- téměř úplná absorpce

T_{1/2} 12 hod

Výborná distribuce do tkání, vysoké koncentrace v plicích, ledvinách, proniká do nitrooční tekutiny, žluči, prostatického sekretu, bronchiálního sekretu, do likvoru

Vazba na bílkoviny 45%

Indikace: lék volby u IMC, prostatitidy, pneumocystové pneumonie, a toxoplasmózy, alternativa u bronchitidy, sinusitidy, enteritidy,

Co-trimoxazol

Různé firemní názvy:

**Biseptol, Bismoral, Cotrimoxazol, Primotren,
Sumetrolim**

Dávkování:

480mg tbl. i inj.

Obvykle 960 2x denně, max. 6 ampulí nebo tablet denně

TOXICITA SULFONAMIDŮ

- **alergie** 1-3% (horečka, exantém, konjunktivitida, fotosenzibilizace kůže...)
 - **závažné stavy**- vyrážky s horečkou, až sy.Stevens-Johnsonův, nebo epidermolysis toxica (Lyellův sy) který v 25% končí letálně. Častěji k předávkování dochází po dlouhodobě působících sulfonamidech (nemocní AIDS).
 - **poškození ledvin** – usazování krystalků sulf.v ledvinách
 - **GIT obtíže, nevolnost, zvracení**
 - **poruchy krve tvorby** – agranulocytóza, aplastická anemie
- Pozor na kombinace s jinými léky!

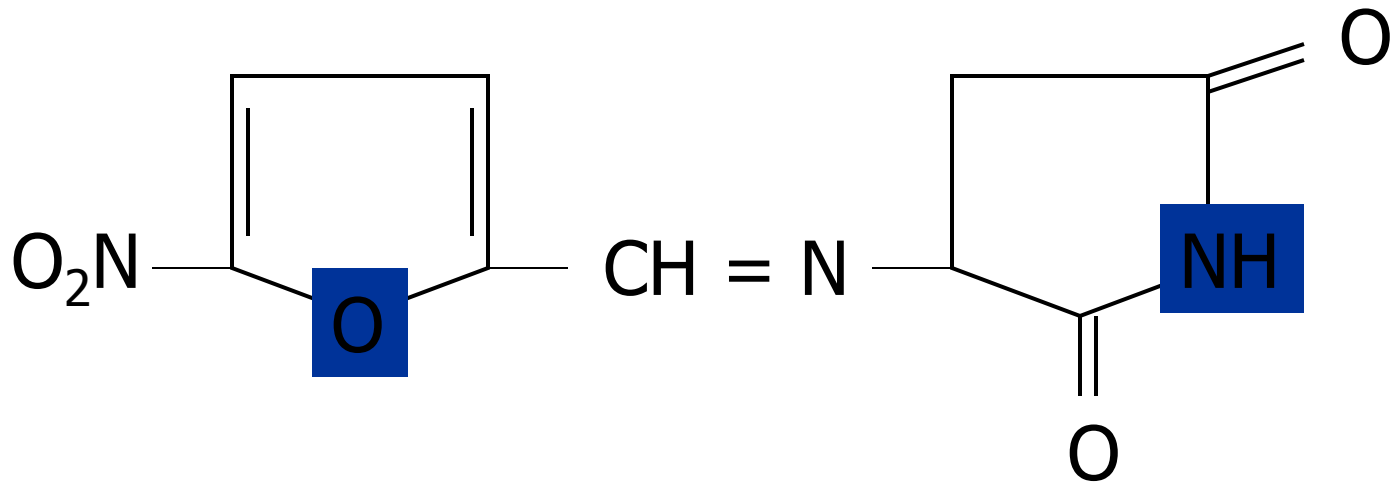
Co-trimoxazol -závěr:

- infekce močových cest
- průjmová onemocnění
- tyfus, paratyfus
- lehčí pneumokokové a stafylokokové infekce
- pneumocystová pneumonie
(vč. profylaxe u HIV/AIDS)

Nitrofurany

- Baktericidní přípravky, užívané především v profylaxi a léčbě močových a gynekologických infekcí
- Mechanismus účinku spočívá v nespecifické inhibici bakteriálních enzymů
- Vznik rezistence vzácný

Nitrofurantoin



Nitrofurantoin

farmakokinetika:

absorbce v tenkém střevu cca 40-50%

- vyšší při podání s jídlem
- rychlá metabolizace ve tkáních,
 - rychlé vylučování
 - $t_{1/2} = 30$ min
 - vyšší hladiny ve žluči a v mléce

vylučování ledvinami

cca 40% v nezměněné formě

Vzhledem k rychlé eliminaci ledvinami je dosahováno terapeutických koncentrací jen v moči, nikoli v ostatních tkáních

Nitrofurantoin

mechanismus účinku:

inhibice bakteriálních enzymů zajišťujících metabolismus cukrů.

Baktericidní účinek, rezistence vzácná

spektrum účinku:

citlivé: E.coli, Citrobater/Salmonella, E.faecalis,
stafylokoky, streptokoky, Bacteroides, Neisseria gonorrhoeae

intermed: Enterobacter/Klebsiella, E. faecium

rezist.: Proteus/Providencia/Morganella,
Pseudomonas, Acinetobacter

Některé nitrofurany působí na Candida albicans, Giargia intestinalis a
Trichomonas vaginalis

Nitrofurantoin- nežádoucí účinky

- GIT obtíže
- kožní alerg. projevy: cca 1 %
- postižení plic (akutní- plicní edém, dušnost, kašel-
- nitrofurantoinová pneumonie, chronická- intersticiální pneumonie a fibróza)
- poruchy jaterní funkce
- periferní polyneuropatie
- hemolytické krize, agranulocytóza, megaloblastická anemie
- autoimunitní reakce
- kancerogenní potenciál, teratogenita nezjištěna

Nitrofurantoin

použití:

Infekce dolních cest močových

Profylaxe IMC (dlouhodobě, při katétrizaci, postkoitálně)

- E. coli, enterokoky, S. saprophyticus
- nižší dávkování \Rightarrow málo NÚ
- vzácně vývoj rezistence
- obtížně nahraditelný !!

Lokálně: vagin. tbl, pasta a zásyp

Dávkování: 100 mg tbl. 3-4x denně, profylaxe 1 tbl večer na noc.

Nifuratel (Macmiror)

- Podobné, ale širší spektrum (včetně kandidy a triochemonády)
- Užití: per os i vaginálně
- Obvyklá dávka 600-1200 mg denně, ve 2-3 dávkách, možno kombinovat s lokální aplikací masti

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

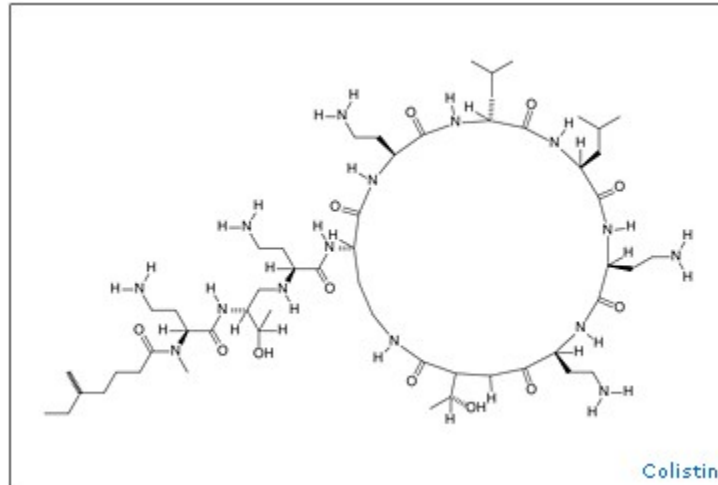
E) ATB poškozující buněčnou membránu

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** (hematoliquorovou 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, diuretika

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 močových cest (IMC)

- v komunitě po respiračních infekcích jsou druhé nejčastější
- v nemocnicích jsou nejčastější nosokomiální infekce vyskytující se především v souvislosti s katetrizací močových cest

Rezultují se z přítomnosti infekčních agens v moči, z jejich pomnožování v jednom či více orgánech močového traktu s rizikem možného pronikání do tkání, jejich okolí a do krve

Močové cesty: Fyziologická situace

- U **mladších lidí** v močových cestách nejsou **žádné mikroby**. Jen při zevním ústí močové trubice se mohou nacházet mikroby z vulvy či předkožkového vaku
- U **starších lidí** se po zánětech často vytvoří rovnováha v podobě **asymptomatické bakteriurie (ABU)** – kolonizace močových cest, většinou mikroby ze střeva. Tyto mikroby se chovají jako běžná flóra.

Vznik močových infekcí

Většina močových infekcí vzniká **postupem mikroba proti proudu moče**, často v důsledku oslabení tohoto proudu (oslabené pánevní dno u žen, hyperplazie prostaty u mužů). Infekce může proti proudu moče pokračovat → pyelonefritida

U těchto infekcí jsou **typičtí původci pocházející ze střeva, případně z vaginy či z kůže**

Některé infekce ledvin vznikají **hematogenní cestou** (napadená ledvinná tkáň), resp. jsou ledviny součástí celkové infekce, postihující celý organismus

Komunitní a nosokomiální IMC jsou většinou bakteriálního původu, prakticky vždy z endogenní flóry jedince.

V případě nosokomiálních močových infekcí se vedle endogenní flóry uplatňuje exogenní flóra prostředí, přenášená rukama personálu, popřípadě vzácně z kontaminovaných roztoků nebo pomůcek.

Laboratorní diagnostika IMC

základní vyšetření

- vyšetření moči biochemické a mikroskopické (pyurie, hematurie, močový sediment, nitrity)
- biochemické a hematologické vyšetření krve
(KO - krevní obraz, FW - sedimentace erytrocytů, CRP - C_{reaktivní} - reaktivní protein, S_{CT} - kreatinin v séru, aj.)
- mikrobiologické vyšetření moči

hemokultivace

odběr hemokultur u infekcí s celkovou alterací - akutní pyelonefritidy, chronické pyelonefritidy s akutní exacerbací, renální absces

Mikrobiologická diagnostika IMC

Bakteriologická diagnostika

kultivační vyšetření moči se stanovením **kvantitativní bakteriurie**

indikace: infekce horních a dolních močových cest

cíle vyšetření:

- průkaz kultivovatelných původců IMC u osob se symptomy nebo u osob asymptomatických, se stanovením kvantitativní koncentrace bakterií v moči
- vyloučení kontaminující mikroflóry
- stanovení testu citlivosti k antimikrobním preparátům
- kontrola úspěšnosti léčby.

principem: je základní kultivační vyšetření na pevných půdách bez pomnožení v tekutých

Zásady odběru, skladování a transportu vzorků

Odběr vzorku **před zahájením léčby antimikrobními preparáty**, nejlépe ráno (k vyloučení či potvrzení asymptomatické bakteriurie musí být vzorek vyšetřen nejméně dvakrát po 24 hodinách).

Vzorky dle způsobu odběru

- ze **středního proudu moči** spontánně vymočené (opláchnutí uretrálního ústí fyziologickým roztokem nebo peroxidem vodíku 2%)
- získané **katetrizací** močového měchýře jednorázově tzv. in and out katetrizace
- získané z uzavřeného systému **permanentního katetru**
- získané sběrem do **adhezivních sáčků** u dětí
- získané **suprapubickou aspirací** moči z močového měchýře přes břišní stěnu
- získané v souvislosti s **chirurgickými výkony** na močových cestách

Uchovávání a transport vzorku do laboratoře

- zpracování **nejpozději do dvou hodin po odběru**
- transport v uzavřené **sterilní** nádobce
- jsou-li transport a laboratorní zpracování opožděny, musí být vzorek **skladován a transportován ve 4° C**, maximálně však 24 hod.
- nedodržení podmínek skladování a transportu výrazně snižuje výtěžnost vyšetření

Časové parametry a dostupnost vyšetření.

Základní kultivační vyšetření probíhá 24 hod., hodnocení kultivace je možné za 18 - 24 hod.

Vyšetření citlivosti k antimikrobním preparátům, popř. biochemická identifikace bakteriálního kmene vyžaduje dalších 18 - 24 hod.

Bakterie na půdě urichrom



Dokumentace

Průvodní list k materiálu:

- identifikace pacienta (jméno, pohlaví, rodné číslo)
- diagnosa, důvodná pro identifikaci požadovaného vyšetření
- popř. jiné klinicky závažné údaje vztahující se k vyšetření
- terapie antibiotiky
- způsob odběru vzorku, datum a čas odběru
- identifikace lékaře a pracoviště

Interpretace kvantity ve vzorku moči spontánně vymočené

(kriteria dle Edwarda H. Kasse, 1956)

- **patogen 10^5 a více v 1 ml moči** (100.000 bakterií a více) je **signifikantní bakteriurie**
- **patogen 10^4 v 1 ml moči** je ještě fyziologické množství u žen, suspektní u mužů, malých dětí, v graviditě, při riziku pyelonefritidy a abscesu ledviny
- **četná bakteriální flóra**, tj. výskyt více než dvou druhů bakteriálních agens v kvantitě 10^5 a více v 1 ml moči (není validním výsledkem) ve vzorku moči získané **jednorázovou katetrizací**
- **patogen méně než 10^3 v 1 ml moči** není signifikantní bakteriurie

Etiologie IMC

bakterie běžné

Escherichia coli

v 90 % vyvolavatel akutních nekomplikovaných, méně často vyvolavatel komplikovaných a nosokomiálních IMC (40%)

Proteus sp. Klebsiella sp.

Enterobacter sp.

Serratia sp.

Pseudomonas sp.

Enterococcus sp.

v 5 % vyvolavatelé převážně rekurentních komplikovaných komunitních i nosokomiálních IMC včetně urosepsí, často spojených s celou řadou strukturálních a funkčních abnormalit močových cest, popř. s instrumentálními a katetrizačními výkony v močových cestách

bakterie méně obvyklé až vzácné

- *Staphylococcus saprophyticus*

vyvolavatel akutních cystitid u mladých žen, sex. aktivních významný patogen

- ostatní koaguláza negativní stafylokoky

častá kontaminanta z perineální flóry. Vzácně původce při strukturálních abnormalitách, často v moči u dlouhodobě katetrizovaných.

- *Str. agalactiae*

převážně se jedná o kontaminaci moči z poševní mikroflóry

- *Corynebacterium urealyticum*

vyvolavatel nosokomiálních infekcí akutních i chronických

- **Staphylococcus aureus** převážně hematogenně (renální absces), ascendentně v souvislosti s instrumentálními výkony
- **Salmonella sp.** hematogenně v průběhu onemocnění septického charakteru
- **anaerobní bakterie** vzácně s patologickými procesy v orgánech močového traktu (tumory), popř. v jejich okolí.
- **Mycobacterium tuberculosis** nejčastější extrapulmonální forma TBC z hematogenní disseminace.

Zásady léčby IMC

Doporučené postupy

(vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR)

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

dříve: ATB 10-14 dní

nyní: **krátkodobá, racionální, účinná ,vyššími dávkami**

U nekomplikovaných IMC dolních cest u mladších žen možné **jednorázové podání (kotrimoxazol, amoxicilin)**. Selhání této terapie může být způsobeno skrytým postižením ledvin.

Jednorázová léčba není vhodná při:

- obstrukci močových cest
- po nedávné urologické operaci
- při známkách pyelonefritidy

V minulosti doporučovaná 10-14 denní léčba chronické pyelonefritidy a IMC u mužů je nedostatečně dlouhá. Léčba by měla trvat 1-2 měsíce.

Akutní IMC

Většinou empirická léčba - anamnéza, (rezistentní kmeny zcela vyjíměčně. Lék volby **kotrimoxazol, aminopeniciliny, furantoin**. Po výsledcích bakteriologie lze upravit terapii. Vždy nutná kontrola po 48 hod., 5 dnech, 10 dnech.

Pyelonefritida

- **Akutní** často mechanické příčiny (odstranit). Mírný průběh lze léčit stejně jako akutní IMC, (**kotrimoxazol, amoxicilin, potencované aminopeniciliny, cef. 2 gen., fluorochinolony**). Komplikovaná onemocnění a pyelonefritida po urologické operaci léčba **cefalosporiny 3. gen. nebo protipseudomonádové peniciliny** či **karbapenemy**, někdy v kombinaci s **AG**
- **Chronická - recidivující pyelonefritida**, chronické IMC z obstrukce a sekundárně infikovaná intersticiální nefritida z jiné příčiny. Při terapii vždy nutno vycházet z **výsledků mikrobiologického vyšetření**. Na místě je dlouhodobá terapie. U chroniků se doporučuje dlouhodobé podávání malých dávek ATB (**kotrimoxazol, furantoin, cefalexin**).

Uretritida

původci: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vag.* aj. Léčba dlouhodobější, adekvátním ATB.

Prostatitida

Často spojena s cystitidou, uretritidou. Cílená léčba není možná, původce se obtížně prokazuje (prostatický sekret po masáži). Lék volby je **kotrimoxazol**, (proniká do prostaty), dále **fluorochinolony**, **ceftriaxon**, **doxycyklin**.

Epididymitida

u mladých často inf. přenášené pohlavní cestou (kapavka, chlamydie, mykoplazmata), u starších ve spojitosti s prostatitidou. Léčba jako u prostatitidy (**doxycyklin**, **fluorochinolony**, **kotrimoxazol**, **ceftriaxon**).

Kritéria úspěšné léčby

- **sterilní moč** do 24-48 hod. po zahájení ATB terapie
vymizení leukocytů, pokles horečky, ústup dysurických obtíží
- **normalizace počtu leukocytů**, návrat hodnot FW a močoviny v krvi
- přetrvávající bakteriurie v moči získané punkcí nebo katetrizací je známkou selhání terapie.
- akutní pyelonefritidu je možno považovat za vyléčenou při dosažení trvalých negativních kultivačních nálezů po dobu 2 týdnů od skončení léčby.

Příčiny selhání ATB léčby

- smíšené infekce
- změna původce
- vznik sekundární rezistence
- mechanické příčiny (obstrukce, anatomické abnormality)
- prostatitida
- chybná diagnóza
- nedostatečná léčba