

Základy antimikrobiální terapie 3

Betalaktamová antibiotika, cefalosporiny, infekce dýchacích cest, infekce CNS

19. 3. 2013

Renata Tejkalová

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

Dělení podle mechanismu účinku

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny (peptidoglykanu)

beta-laktamy

peniciliny
cefalosporiny
monobaktamy
karbapenemy

glykopeptidy

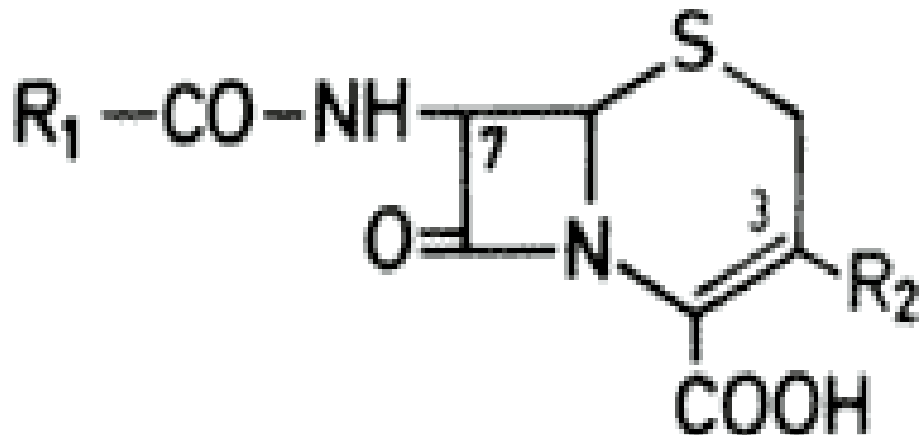
B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

Cefalosporiny



- Betalaktamová ATB, původně produkty hub
- Giuseppe Brotzu objevil 1945 **Cephalosporium acremonium** v odpadních vodách na Sardínii, (samočištění městského odpadu)
- další výzkum v Oxfordu, kde byl izolován 1. cefalosporin, dnešní cef. vyráběny semisynteticky

Struktura cefalosporinů je blízká struktuře penicilinů **kyselina 7-aminocefalosporanová**, vždy čtyřčlenný betalaktamový kruh

Mechanismus účinku cefalosporinů

Inhibice tvorby buněčné stěny tím, že brání vytvoření její trojrozměrné struktury. BS je tvořena peptidoglykanovými vlákny, která se spojují působením enzymů (transpeptidázy, transglykosidázy, karboxypeptidázy). Nosiči těchto enzymů jsou **PBP (penicilin binding protein)**. Cefalosporiny se navážou na PBP, a znemožní tak vytvoření enzymů. Vazba je **irreverzibilní**, účinek **baktericidní**

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**

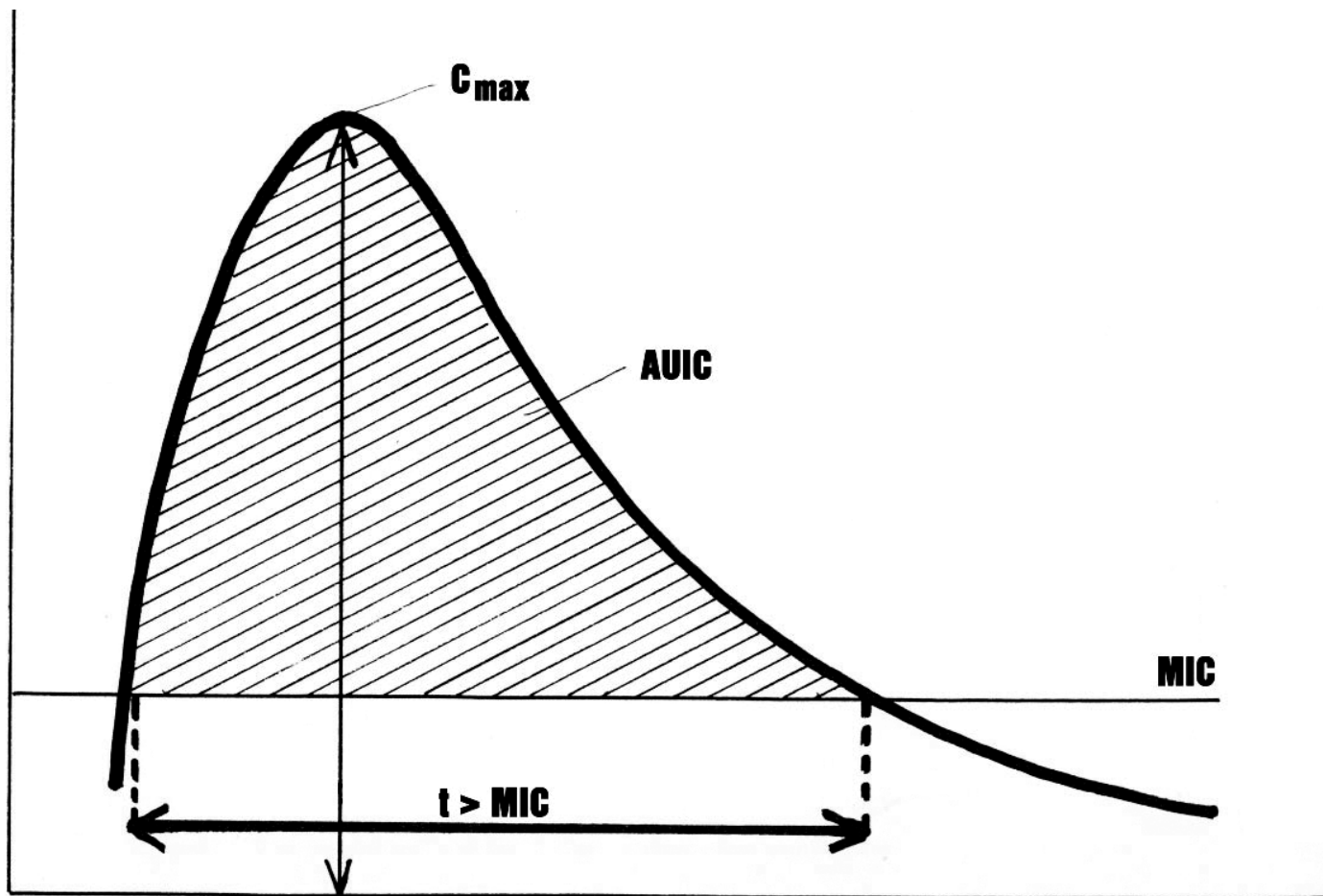
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC** pro daný patogen po asi **40% dávkového intervalu (čas nad MIC $\geq 40\%$ u penicilinů a $\geq 50\%$ u cefalosporinů)**

Proto je možno **zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu**

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

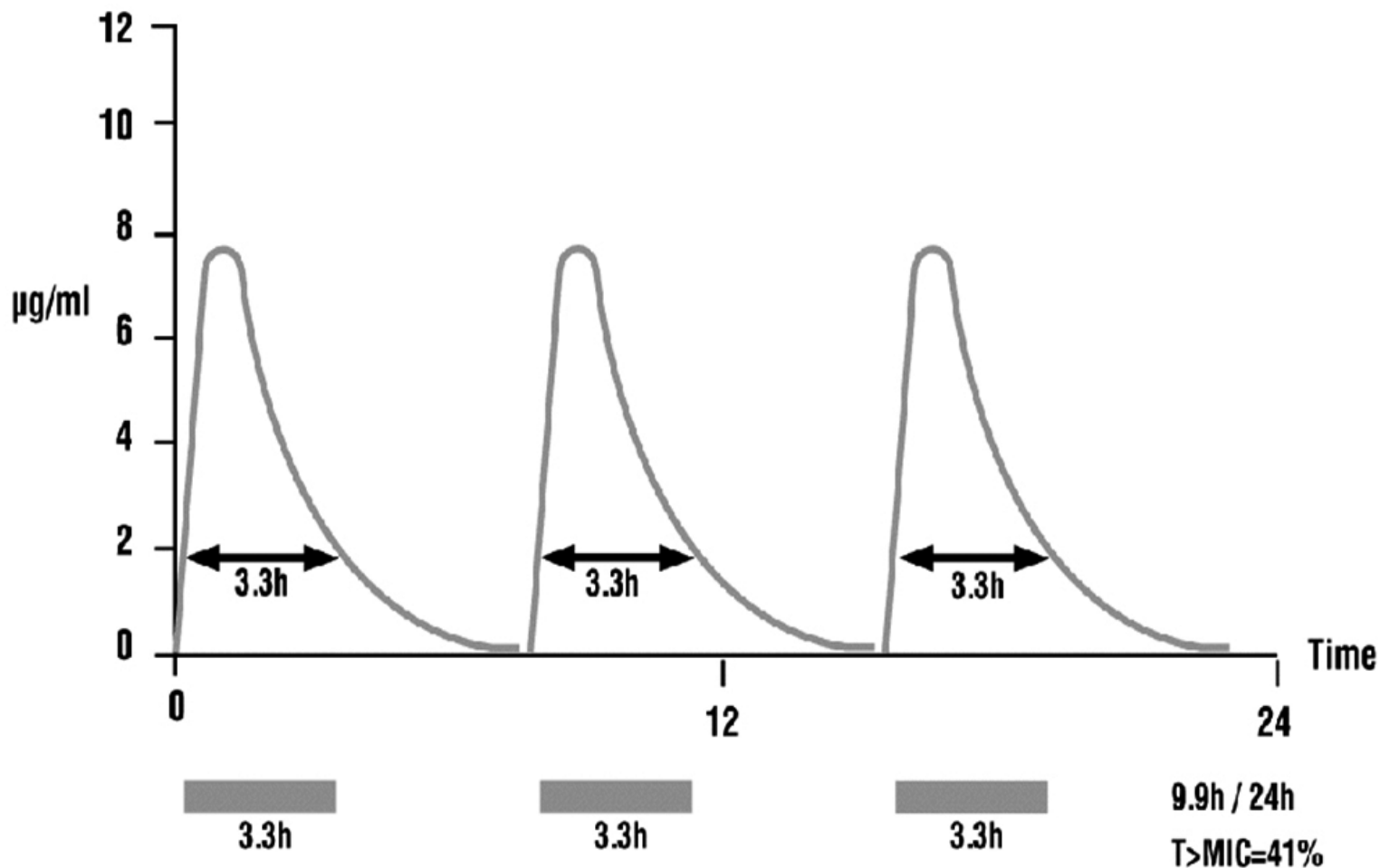
U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC)**. Tento parametr se označuje „**t > MIC**“.

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



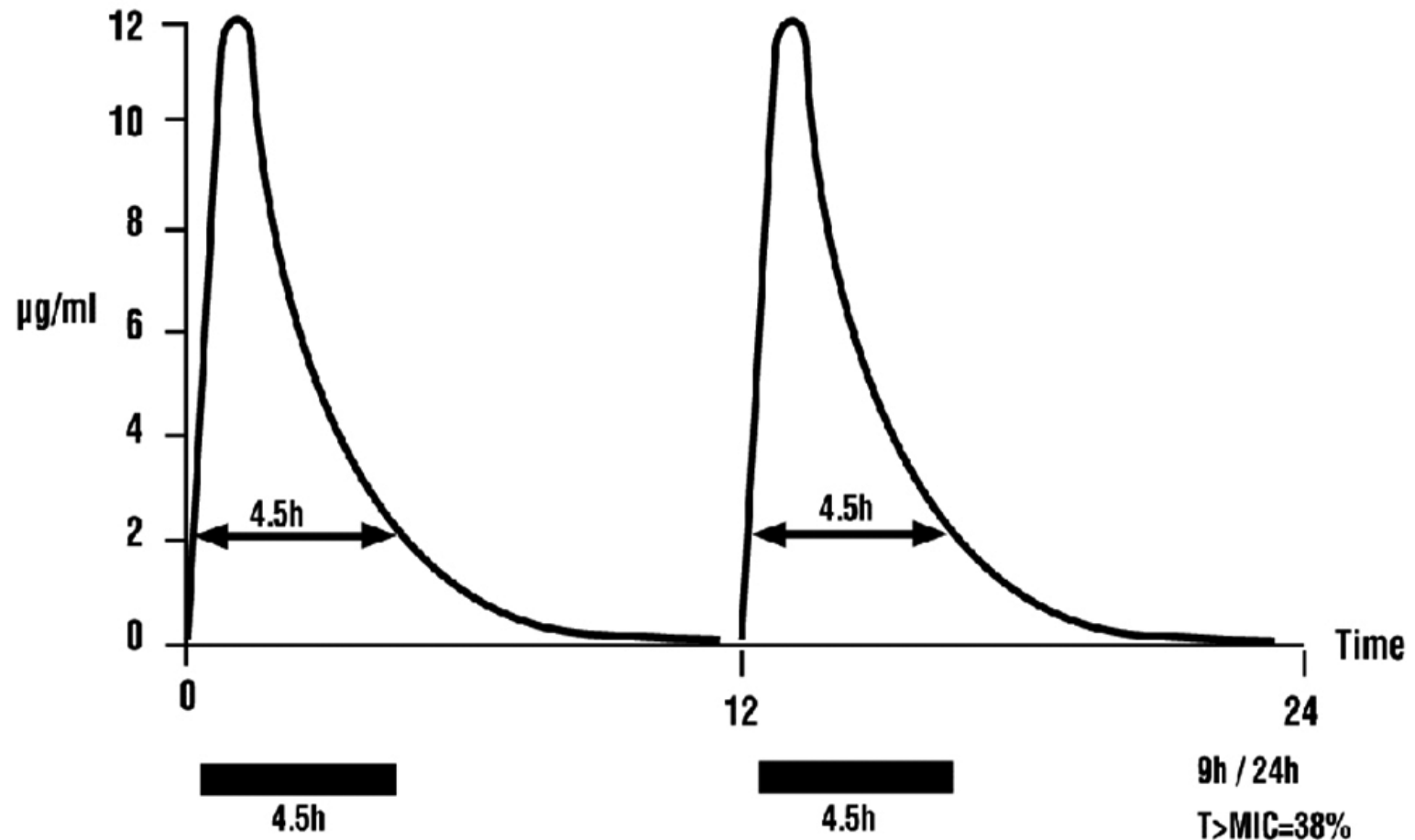
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **3x 625 mg p. o.**

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.

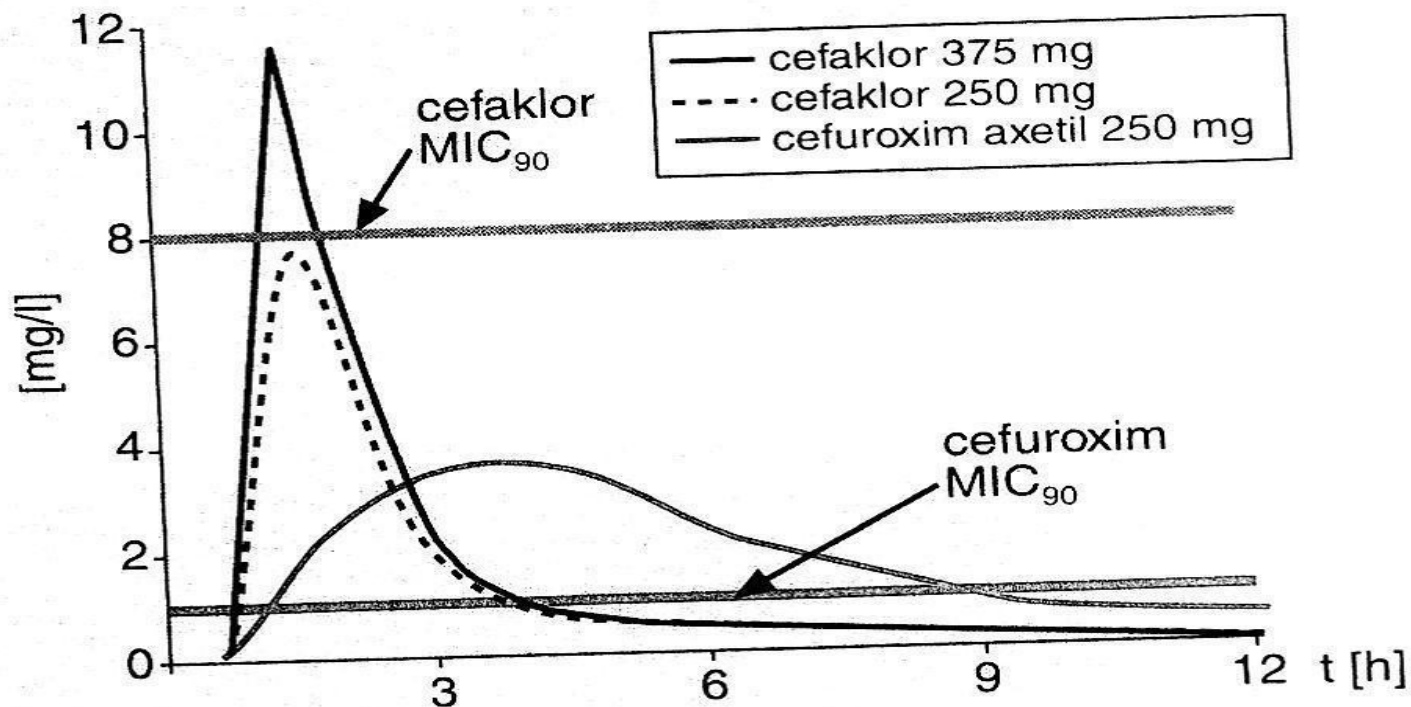


Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování 2x 1 g p. o.

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



Cefalosporiny časově závislý účinek



Obr. 11 Vliv farmakokinetiky na účinnost cefalosporinových antibiotik in vivo. Jako příklad jsou zvoleny MIC₉₀ pro H. influenzae

Cefalosporiny

	I. gen	II. gen	III. gen	IV. gen
streptokoky	+++	+++	++	+++
stafylokoky	+++	++	+	+++
G- tyče (<i>E. coli</i>)	+	++	+++	+++
pseudomonády	-	-	některé	++
anaeroby	+	+	+	+

Mění se nejen spektrum účinku, ale také odolnost vůči β -laktamázám a také farmakokinetika (lepší průnik do tkání, delší poločas)

Cefalosporiny obecně

- I. generace: účinné zejména na **G+ bakterie**
- II. generace: vyrovnané spektrum, účinnost na **G + a některé G- bakterie**
- III. generace: účinnost především na **G- (některé i PSAE)**
- IV. generace: vyrovnané spektrum, účinnost na **G+ i G- i PSAE** a na některé producenty betalaktamáz (AMP C)

Cefalosporiny I. a II. generace

I. generace

- Injekční
 - Cefazolin (**Kefzol**)
- Perorální
 - Cefadroxil (**Duracef**)
 - Cefalexin (Cefaclen)

II. generace

- Injekční
 - Cefuroxim (**Zinacef**)
- Perorální
 - **Cefuroxim axetil** (Zinnat)-
esterifikovaný ve formě
proléčiva

I. - II. Generace (p.o.)

- Cefaclor (**Ceclor**)
- Cefprozil (**Cefzil**)

Cefalosporiny I. a II. generace

Cefazolin (Vulmizolin, Kefzol) - úzké spektrum, především G+ zvláště stafylokoky, nízká účinnost na *Haemophilus influenzae*, citlivé některé kmeny *E. coli* a *K. pneumoniae*. Poločas eliminace ($t_{1/2}$) je 1,8, dávkování 3-4x denně. Uplatnění především v **chirurgické profylaxi!!!**

Cefuroxim (Zinacef) rezistentní vůči většině betalaktamáz, $t_{1/2}$ 1,5 (dávkování 3x denně), spektrum G+, *Haemophilus influenzae* (včetně kmenů produkujících betalaktamázu), uplatnění v chir. profylaxi, v terapii respiračních, močových infektů, infekcí měkkých tkání...

Cefalosporiny III. a IV. generace

- **Cefotaxim** (Claforan, Sefotak, Taxcef) první z cef. 3. gen. spektrum především G- , dobrá účinnost i na G+ , užíván u G- a pneumokokových meningitid, $t_{1/2}$ 1 hod., Dávkování 1-2g 3-4x denně, max 12g/den
- **Ceftriaxon** (Rocephin, Lendacin, Samixon) podobný jako cefotaxim, ale **$t_{1/2}$ (poločas eliminace) 8 hod**, neboli dávkování **1-x denně** 1-2g, u meningitid 2x denně 2g, vylučuje se z 50% žlučí a z 50% ledvinami
- **Ceftazidim** (Fortum) méně na G+ a více na G- i na PSAE, pro těžké NI , $t_{1/2}$ 2 hod., Dávkování 1-2g 3-4x denně, max 12g/den
- **Cefoperazon** (Cefobid), **cefoperazon/sulbaktam** (Sulperazon) spektrum G- i PSAE a částečně i G+, eliminován především játry, pouze 25% ledvinami! $t_{1/2}$ 2h, dávkování 1-2g 2-3x denně, max 8 g, působí i při úplné obstrukci žluč. cest
- **Cefepim** (Maxipim) účinnost na G+ i G- i PSAE, $t_{1/2}$ 2 hod., dávkování 1-2g 2-3x denně, max. 6 g, působí na některé betalaktamázy (AMP C)

Působení cefalosporinů

	SRPY	STAU	ESCO	KLSP	ENSP	PSAE	ECFS
1-G	C	C	(C)	C(R)	R	R	R
2-G	C	C	C	C(R)	R	R	R
3-G cefotaxim	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	R	R
3-G ceftazidim	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	C	R
4-G cefepim	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	různě	R

Farmakokinetika cefalosporinů

Vylučování ledvinami

I. generace parenterální 60 – 70 %

Cefazolin 60 – 70 %

I. generace perorální 90 % (ale cefaclor jen 50 %)

II. generace parenterální 80 – 90 %

Cefuroxim axetil 40 – 50 %

Cefotaxim, ceftriaxon 50 – 60 %

Ceftazidim 80 %

Farmakokinetika cefalosporinů

Průnik do žluče (v % sérových koncentracích)

cefoperazon, ceftriaxon nad 100 %

cefalosporiny I. a IV. generace 50 – 100 %

Cefuroxim, cefotaxim pod 50 %

Průnik do kostní tkáně

Cefalosporiny **III. generace** nad 30 %, ostatní méně

Průnik do mozkomíšního moku

III. generace dobře proniká při poškozených plenách (zejména **cefotaxim** a **ceftriaxon** používán u meningitid)

I., II. a IV. generace proniká do likvoru špatně !!!

Cefalosporiny - nežádoucí účinky

Vzácné - cefalosporiny patří mezi všeobecně bezpečné látky

Alergické reakce různého rozsahu na kteroukoliv složku léčiva

Díky obdobné beta-laktamové struktuře může být zkřížená reakce s peniciliny. Immunologické studie udávají až 20 %, ale **klinické studie** říkají, že se nejedná o více než **7-10 % zkřížených alergií s peniciliny** (u pacientů s anamnézou přechodné vyrážky po PNC lze cef. podat, pozor u pacientů s anafylaktickým šokem, zde velká opatrnost).

Průjmy (širokospektrá antibiotika)

Pseudomembranózní kolitida vzácně

Potenciální nefrotoxické látky, pozor na kombinace s AG u lidí nad 60 let!

Srovnání: Peniciliny a cefalosporiny

PEN účinnější na G+, CEF účinnější na G-

CEF I. gen \approx PEN + OXA

ranné infekce, profylaxe v chirurgii (i.v. i p.o.)

CEF II. gen \approx aminoPEN + inhibitor β -laktamáz

močové, břišní, respirační infekce (i.v. i p.o.)

CEF III. gen \approx protipseudomonádové PEN

G- sepse, meningitidy (na JIP, i.v.)

CEF IV. gen

nozokomiální infekce/sepse (na JIP, i.v.)

Shrnutí: beta-laktamy

Antibakteriální působení:

baktericidní, rychlý efekt, není postATB efekt

Farmakokinetika:

krátká doba působení ($t_{1/2}$ 0,5-2 hod)

působí v krvi a dobře prokrvených tkáních, ne do buněk

Toxicita a nežádoucí účinky:

netoxická ATB, lze podávat dětem, gravidním

alergie (PENs > CEFs)

dysmikrobie (kandidózy, postATB kolitida)

Indikace:

Akutní infekce >> chronické infekce

Těžké infekce, sepse >> lehké a povrchové infekce

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
- **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, kýchání, rinolálie

- **Vyšetření:** zobrazovací metody, mikrobiologie ze střední nosní etáže, FW, KO+dif.,CRP

- **Dif.dg.:** alergie, nosní polypy, cizí těleso, nádory, neuralgie

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 epiglotitida

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.:** epiglottitida, 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!!!

Příčiny CAP v Evropě

Patogen	Ambulantní péče	Hospitalizace	JIP
<i>S. pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	7,5	2,0
<i>C. pneumoniae</i>	8,0	7,0	-
viry	11,7	0,9	5,1
<i>H. influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>Legionella</i> spp.	1,9	4,9	7,9
<i>C. psittaci</i>	1,5	1,9	1,3
<i>M. catarrhalis</i>	0,5	2,5	-
enterobakterie	0,4	2,7	7,5
<i>S. aureus</i>	0,2	1,4	7,6
jiný patogen	2,5	3,0	7,6
neznámé agens	49,8	43,8	41,5

Woodhead M.: *Eur Respir J*, 2002; 20(S36): 20-27

Průnik antibiotik do plic

- a) **ATB omezeně pronikající do plic:** $c_{\text{tkáň}} \approx 30-50 \% c_{\text{séra}}$
Účinek úměrný působení intenzitě zánětu/exsudace. ↑dávkování
β-laktamy (vč. cefepim, CPR/SLB, PIP/TAZ, IMI, MER), VAN, COL
AMG: dtto + ↓účinek při poklesu pH
- b) **ATB dobře pronikající do plic:** $c_{\text{tkáň}} \approx 50-100 \% c_{\text{séra}}$
tetracykliny, CMP
- c) **ATB transportovaná v leukocytech:** $c_{\text{tkáň}} > c_{\text{séra}}$
Účinek závisí na leukocytární infiltraci
makrolidy
- d) **ATB se zvýšenou afinitou k plicní tkáni:** $c_{\text{tkáň}} > c_{\text{séra}}$
↑hladiny v plicní tkáni, v bronchiálním sekretu i v alveolech
LNZ, FQ
Tato ATB jsou výhodnější pro léčbu pneumonie než pro léčbu sepse

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.

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 spjatý 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

Principy empirické léčby pneumonií

Komunitní pneumonie (CAP)

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

Nozokomiální pneumonie (HAP)

Health care-associated pneumonia (HCAP)

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

Ventilátorová pneumonie (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* ...

Na začátku nutno správně indikovat mikrobiologické vyšetření 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!!!

Léčba komunitní pneumonie dospělých

- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči
(Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP) ČLS JEP)
- Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých
(Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, Společnost infekčního 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)

Nerizikovní nemocní:

Amoxicilin (3-4,5g/den), makrolidy(1-2x 500mg/den),
doxycyklin(200 mg/den) nebo cefalosporiny II. generace,
alternativně respirační fluoroquinolony

Starší nemocní a/nebo s komorbiditou:

kombinace beta-laktam + makrolid
respirační fluoroquinolony

Streptococcus pneumoniae a peniciliny

2005

2010

