

# **Základy antimikrobiální terapie 10**

## **Nitroimidazoly, anaerobní infekce**

**6.5. 2014**

**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

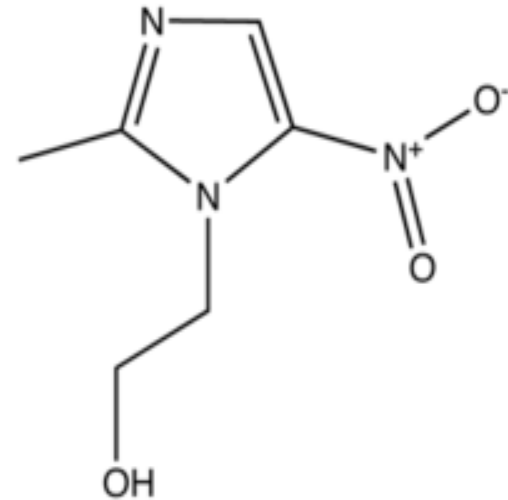
E) ATB poškozující buněčnou membránu

# 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, nechutenst
- 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 250mg nebo jednorázově 1,5g



# Anaerobní infekce:

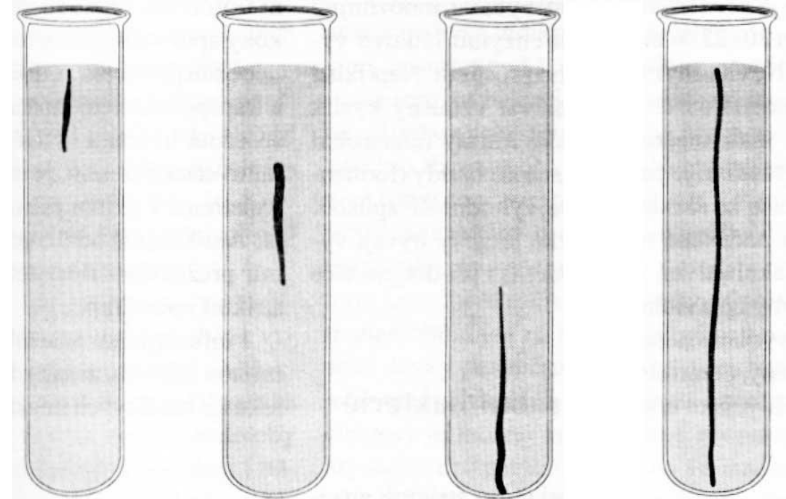
- nesnadno vznikají (spíše sekundární patogeny)
- obtížně se diagnostikují
- velmi svízelně se hojí

# 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 CO<sub>2</sub>)
- 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 anaerobního 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 O<sub>2</sub>, ale taky zvýšená spotřeba:

- současná aerobní infekce
- vyplavení redukujících substrátů

# Výskyt anaerobů v organismu

dutina ústní	50-100 druhů $10^8/\text{ml}$ , 50-90% anaerobů
tračník	100-500 druhů $10^{11}/\text{ml}$ , >99% anaerobů
vagína	$10^8/\text{ml}$ , 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, ischémie, 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

$\beta$ -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

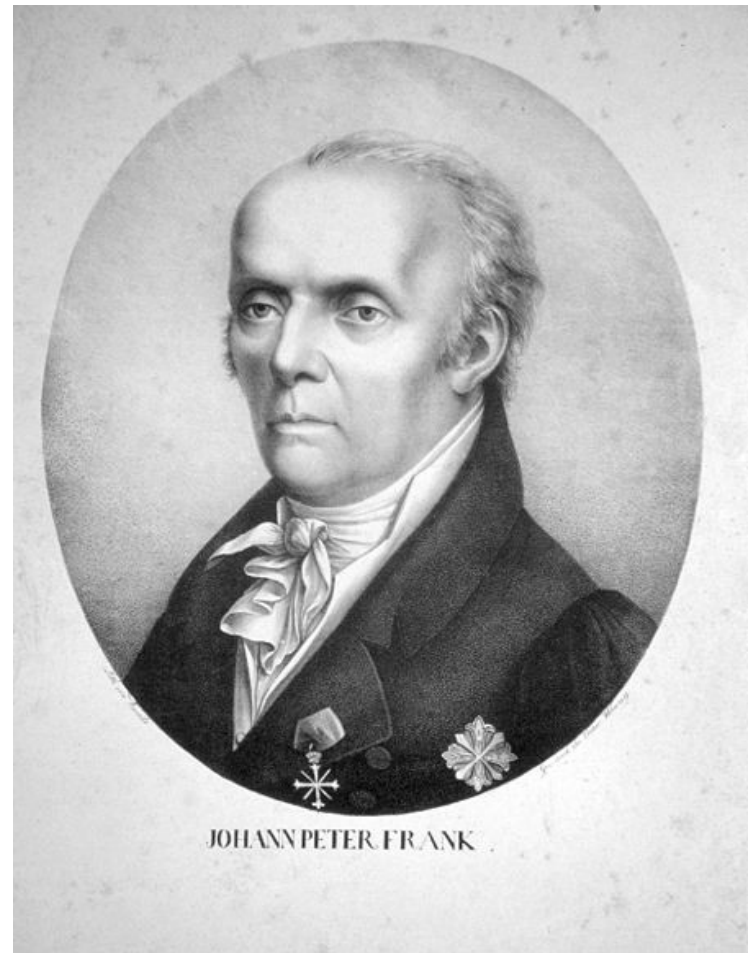
Pacienta nelze učinit bakteriologicky sterilním, takže **nelze nikdy zcela vymýtit infekce** v místě operačního výkonu

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

# Zásady správné antimikrobiální profylaxe v chirurgii

**„Může existovat větší protiklad než nemoc získaná v nemocnici? Je to zlo, které člověk získá tam, kde chtěl být svých neuhů zbaven .“**  
**J . P .Frank**



# Cíl a princip předoperační profylaxe

Cíl PAP: **snížení rizika vzniku infekce** v důsledku mikrobiální kontaminace operačního pole

Princip PAP: zajištění **účinné baktericidní koncentrace** ATB s optimálním spektrem v operačním poli od počátku, po celou dobu trvání chirurgického výkonu

Podmínky účinné PAP: **Intravenosní** podání dostatečné dávky vhodného ATB s **baktericidním** účinkem **před počátkem chirurgického výkonu**



# Riziko infekce v místě chirurgického výkonu

$$\text{Riziko ICHV} = \frac{\text{dávka bakteriální kontaminace} \times \text{virulence}}{\text{odolnost pacienta}}$$

Pronikavý **nárůst rizika vzniku IChV je při kontaminaci  $10^5$  a více buněk v 1g tkáně**, při implantaci cizorodého materiálu klesá infekční dávka na  $10^2/1$  g.

- Pozor na přítomnost **umělého materiálu** (kloubní náhrady, chlopně, pak stačí mnohem menší bakteriální nálož)
- Pozor na různé **komorbidity** pacienta

**Pooperační podání antibiotik nemůže nahradit správné ošetrovací techniky!**

# Chirurgická profylaxe u rizikových pacientů

U chirurgických výkonů, kdy antibiotická profylaxe není doporučena je třeba zohlednit **rizikové skupiny pacientů**:

- věk nad 70 let
- špatné výživové podmínky nebo obezita
- diabetes mellitus
- pacienti s chopenní náhradou, kloubní náhradou, implantovanou cévní protézou, pacemakerem
- pacienti po transplantaci
- pacienti po chemoterapii, kortikodependentní, imunosuprimovaní a neutropeničtí

# VÝVOJ PROFYLAXE

## DÁVKA

1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 2 - 5 dnů po výkonu

1. 1 - 2 hodiny před anestézií
2. 1 - 2 dny po výkonu

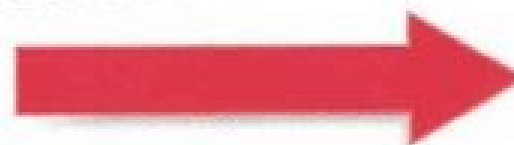
1. 1 hodina před anestézií
2. 1 až 2 dávky po výkonu

Aplikace ATB v úvodu anestézie

## PROFYLAXE



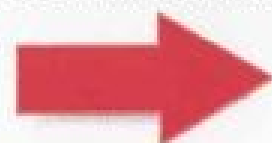
DLOUHÁ



KRÁTKÁ



ULTRA KRÁTKÁ



ONE SHOT

Den

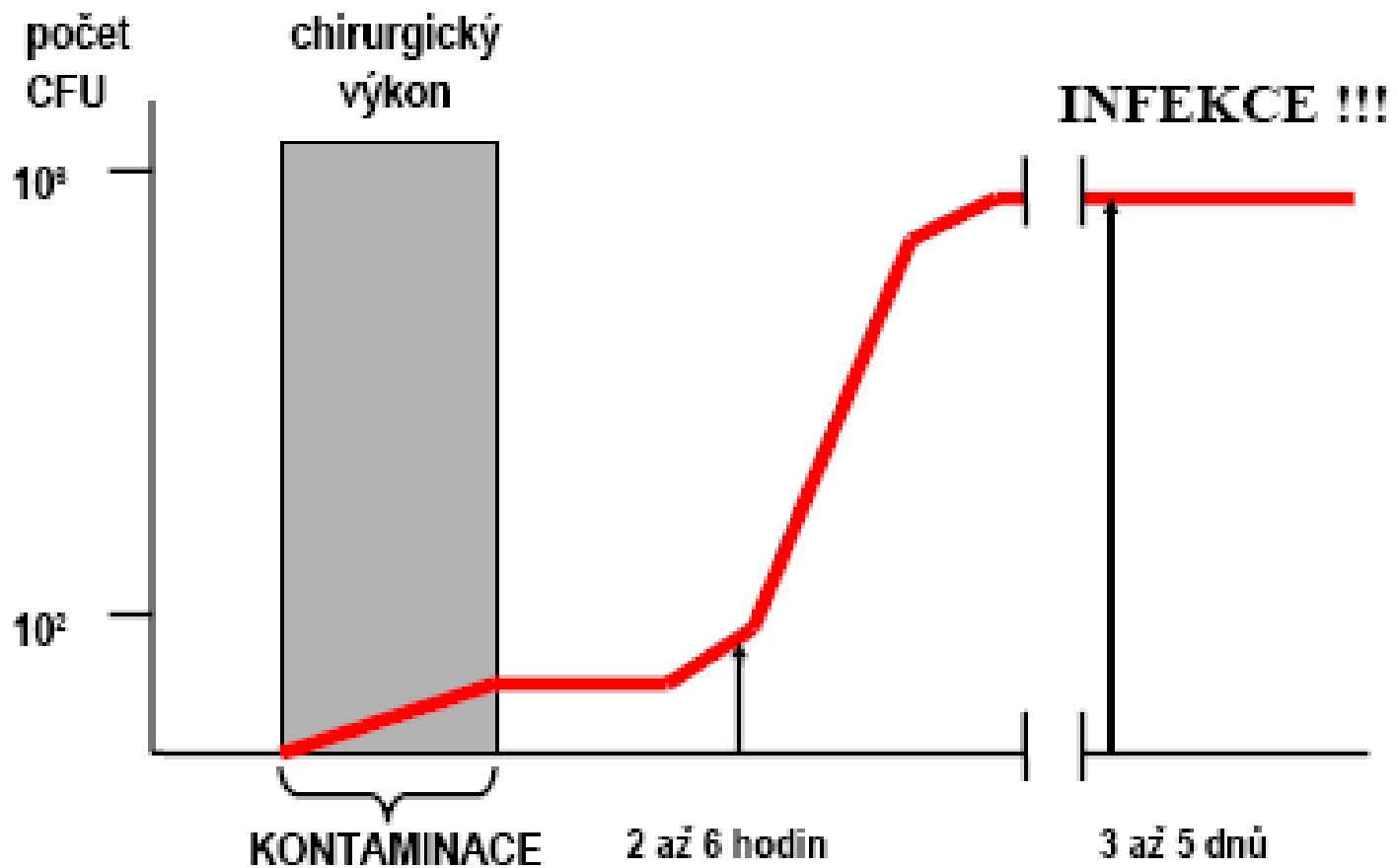
1 2 3 4 5

# Obecné zásady ATB profylaxe

- Rozhodujícím obdobím pro vznik infekce je **doba trvání výkonu a následující 3-4 hod** (chráněné koagulum)
- ATB nutno aplikovat i.v. **asi 20- 30 min. před výkonem (před incizí)**, většinou v úvodu do anestezie s premedikací
- Při operačním výkonu **delším než 2 hodiny a při ztrátě krve větší než 1,5 litru krve**, je třeba na sále aplikovat **další dávku ATB** (**biologický poločas ATB** =doba, za kterou klesne množství farmaka v těle =koncentrace v krvi na polovinu počáteční hodnoty)
- V **ostatních případech** antibiotická profylaxe zahrnuje **pouze jednu dávku** antibiotika
- Není prokázáno zvýšení incidence SSI- Surgical Site Infection s opakováním dávky antibiotika (mimo některých výkonů ortopedie a kardiochirurgie).
- ATB **baktericidní, netoxická** s vhodnou farmakokinetikou
- Aplikace ATB po operačním výkonu je z hlediska profylaxe neúčinná

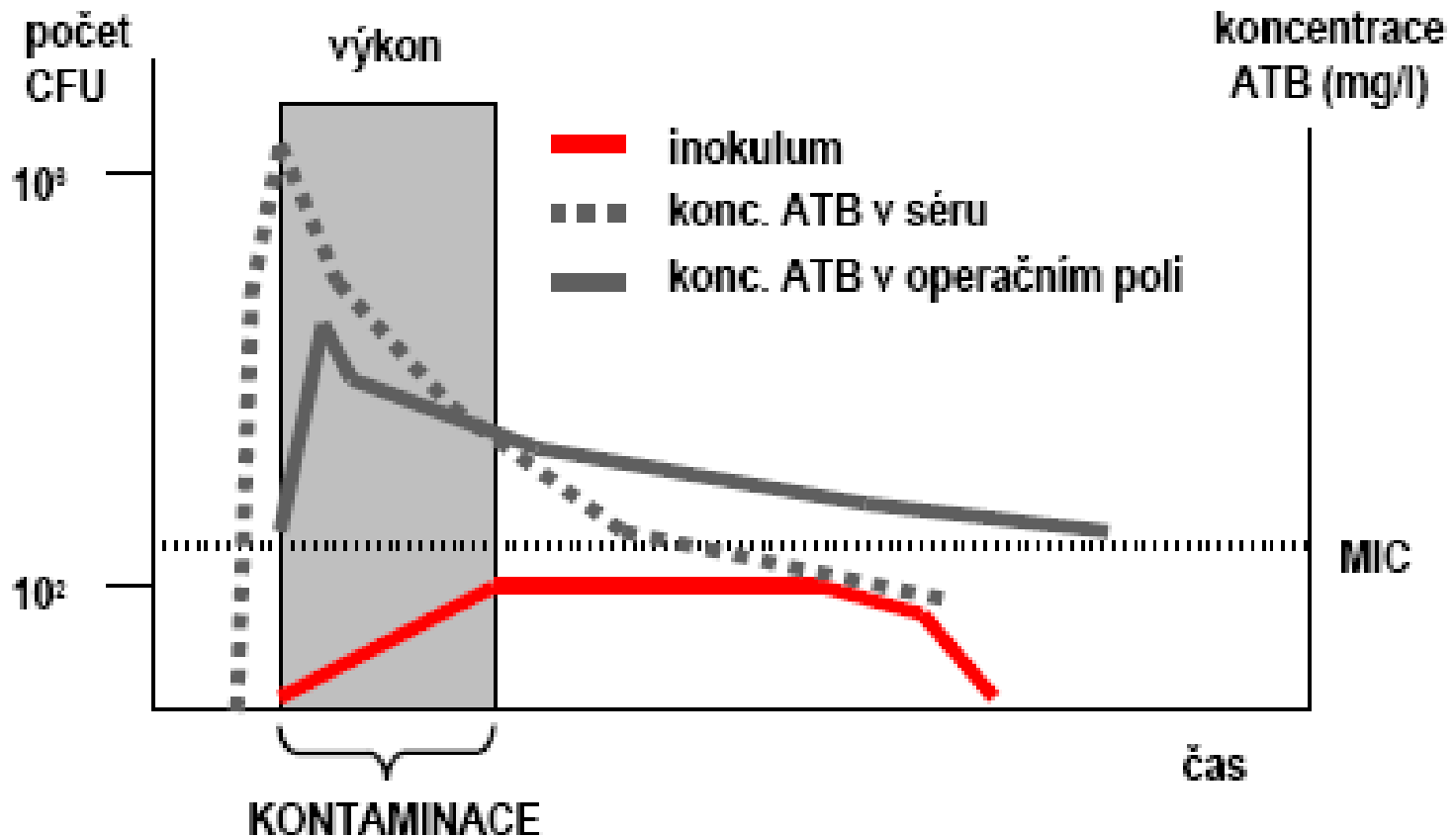


# Časové parametry vzniku ICHV bez aplikace antibiotika



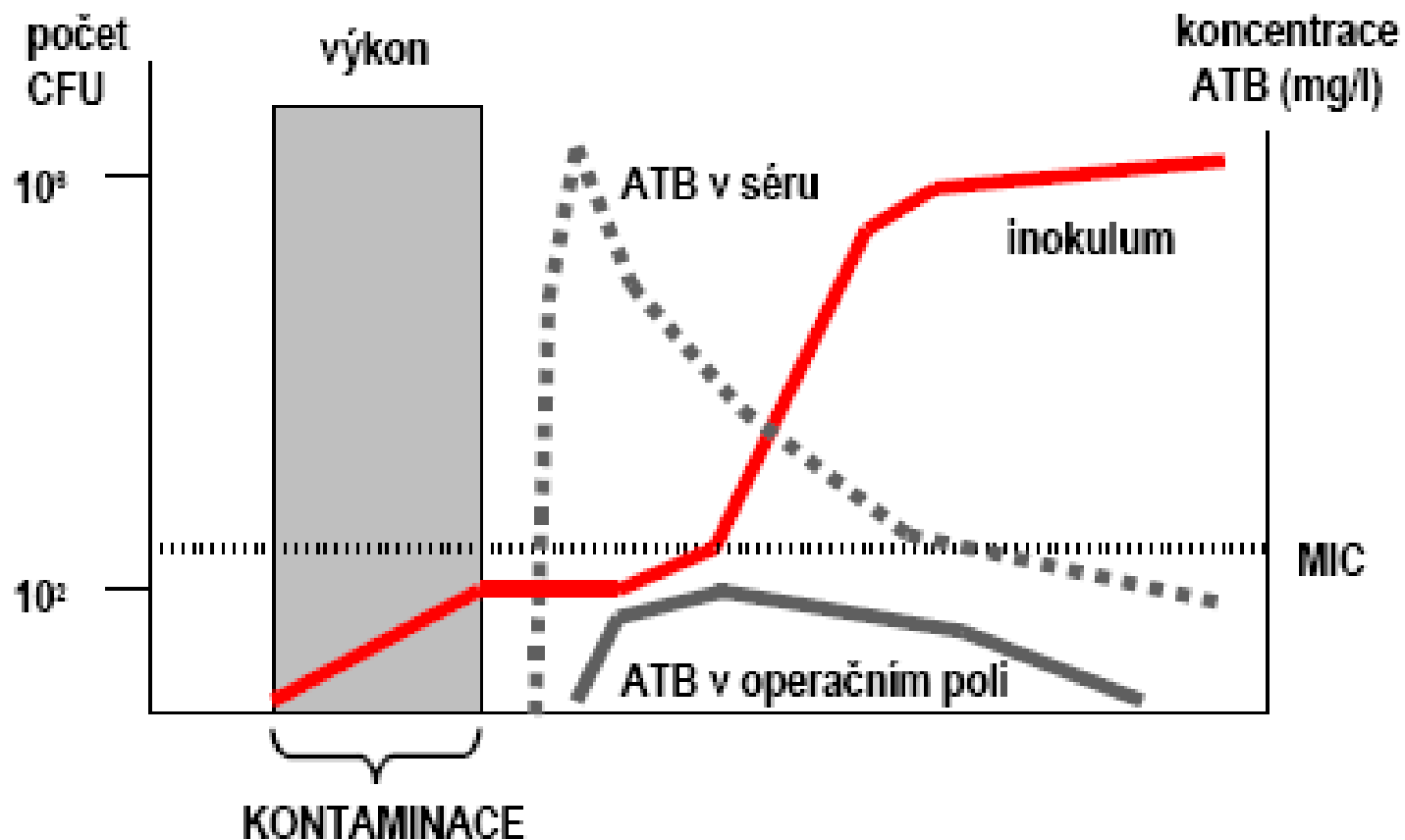


# Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt předoperačního podání antibiotik





# Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt pooperačního podání antibiotik



# Doporučený způsob profylaxe s ohledem na chirurgický výkon

<u>Chirurgický výkon</u>	<u>Infekční agens</u>	<u>Profylaxe</u>
Traumatologie	klostridia, stafylokoky	PEN,OXA, CEF I,Avrazor
Ortopedie	stafylokoky	OXA,CEF I.
Cévní CH	stafylokoky	OXA, CEF I.
Hrudní CH jícen plíce, mediastinum	smíš. aer.i anaer. flora	AMC/AMS, CEF II.
Koronární bypass, náhrada chlopně, ostatní kardioch.výkony na ot.hrudníku:	dtto	dtto
Pacemaker implantace:	stafylokoky, korynebakterie	CEF I. CEF II.
<b>Abdominální CH</b>		
gastroduod.	smíš. aer. i anaer. flora	AMC/AMS,CEFII.,Avrazor
hepatobil.	dtto	dtto,
apendektomie	dtto	dtto,
kolorektální	převážně anaerobní flora	dtto



**Chirurgický výkon****Infekční agens****Profylaxe****Gynekologie**

(hysterektomie smíšená aerobní  
i anaerobní flóra,  
enterokoky, SRAG)

AMC/AMS, CEF II.  
Avrazor

**Urologie**

nefrektomie  
cystektomie  
endoskopické výkony  
rekonstrukční výkony

enterobakterie  
enterokoky  
cílená kultivace, terapie, profylaxe,  
dtto

AMC/AMS, AMP, COT  
dtto

# Profylaxe - dávkování vzhledem k váze pacienta

- Cefazolin 1g i.v. do 70 kg  
2g i.v. nad 70kg  
3g i.v. nad 90kg
- Cefuroxim 1,5g i.v. do 70 kg  
3g i.v. nad 70 kg
- Metronidazol 500mg do 90 kg  
1000 mg nad 90 kg
- AMP/SLB 1,5g i.v. do 70 kg  
3g i.v. nad 70kg  
nebo
- AMP/SLB 1,5g i.v. do 70 kg  
1,5g+AMP 1g nad 70 kg  
1,5g+AMP 2g nad 90 kg  
nebo
- AMO/CLA 1,2g i.v. do 70 kg  
1,2g+AMP 1g nad 70 kg  
1,2g+AMP 2g nad 90 kg

# Profylaxe - dávkování vzhledem k váze pacienta – při alergii k betalaktamům

Vankomycin	1 g do 90 kg 1,5g nad 90 kg
Klindamycin	600 mg do 90 kg 900 mg nad 90 kg
Gentamicin	3-5mg/kg
Ciprofloxacin	400 mg do 90 kg 600 mg nad 90 kg

Antibiotika představují veliký selekční tlak, antibiotická profylaxe tvoří 20% celkové spotřeby antibiotik v nemocnicích

- Nepřekračovat bez příčiny povolenou dobu podání profylaxe (**dnes jedna dávka**)
- Při delších chirurgických výkonech a větších ztrátách krve správné načasování dalších dávek (**biologický poločas**)
- Profylaxe není terapie, jde o **chráněné koagulum**

Nejčastější chyby v profylaxi jsou poddávkování a překračování povolené doby profylaxe (selekce rezistentních kolonií)