

# **Základy antimikrobiální terapie 6**

**Chinolony  
Rifampicin**

**Endokarditidy**

**8. 4. 2014**

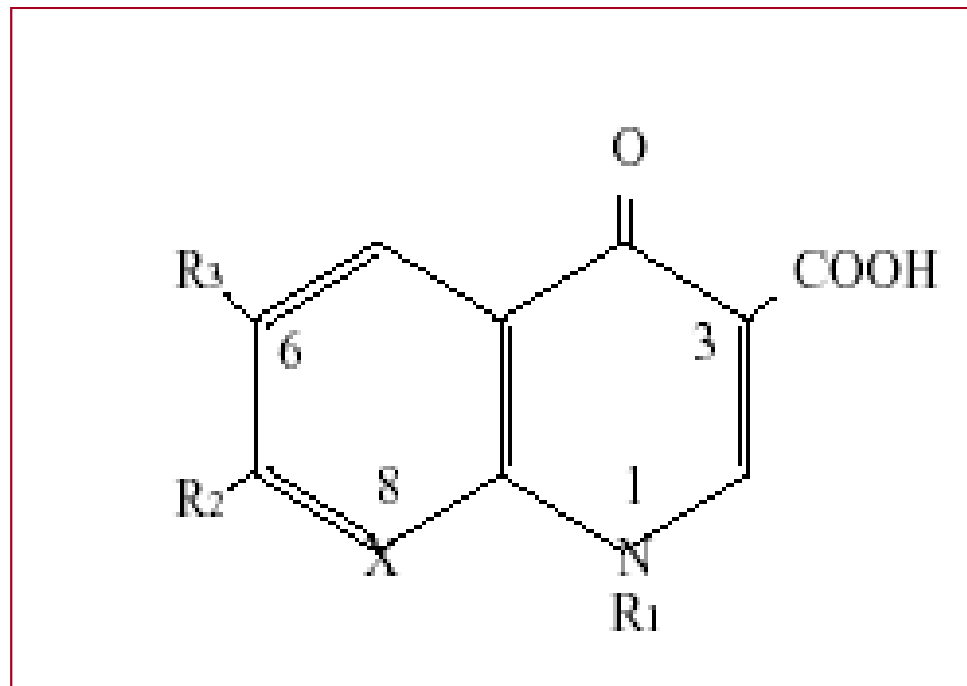
**Renata Tejkalová**

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

# Dělení podle mechanismu účinku

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny  
(peptidoglykanu)  
beta-laktamy  
glykopeptidy
- B) **ATB inhibující metabolismus DNA**  
**fluorochinolony**  
**rifampicin**
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) ATB poškozující buněčnou membránu

# Základní model - chinolin



# Chinolony

- Náhodný objev antibakteriálního působení chinolonů při syntéze chlorochinu 1962 ⇒ vedlejší produkty různé deriváty chinolinu - **nalidixová kyselina** (první chinolonové chemoterapeutikum)
- 70. léta **kys. oxolinová**
- Až do 80 let nebyly chinolony uznávány za potenciálně zajímavou skupinu antibiotik, vhodných k léčbě systémových nemocí
- 80. léta - **fluorochinolony** (FQ)-zavedení atomu fluoru v poloze 6 (antibakteriální účinnost 1000x převyšuje účinnost kys. nalidixové)
- konec 90.let -**desfluorochinolony**

# Obecné trendy ve vývoji chinolonů

- původně pouze močová chemoterapeutika
- později systémový účinek, potencovaná aktivita na G-bakterie
- ještě později další rozšiřování spektra účinku - „respirační“  
fluorochinolony“, anaeroby; zlepšování farmakologických vlastností,  
omezování toxických účinků

# Mechanismus účinku

## Baktericidní chemoterapeutika

Chinolony selektivně **inhibují syntézu DNA** resp. enzymatickou aktivitu **bakteriální gyrázy** (bakteriální **topoizomeráza II -u G- bakterií a topoizomeráza IV u G+ bakterií**) (zábrana replikace DNA, transkripce DNA → RNA, rekombinace DNA), čímž **zabraňují replikaci bakteriální DNA a tedy množení bakterií** (DNA gyráza je základní bakteriální enzym, složený ze dvou podjednotek A a dvou podjednotek B, kódovaných geny gyrA a gyr B. Katalyzuje vytváření kliček na vláknech chromozomů)

Rozdílná afinita v závislosti na struktuře –částečně podmiňuje i rozdílnou aktivitu na gram negativní a gram pozitivní bakterie

**Ale pozor!** bakteriální buňky mají různé mechanismy ke korekci poškozených míst na DNA, dokáží se tedy brzy adaptovat proto se **snadno vytvoří rezistence!**

Moderní FQ mají vyváženou aktivitou na oba enzymy –širokospektrý účinek+ prevence R

# Farmakodynamika FQ

Veliký distribuční objem, koncentrace v moči, stolici, žluči, v ledvinách plicích, kostech, neutrofilech a makrofázích obvykle dosahují vyšších než sérových koncentrací. Rovněž pronikají v dostatečné koncentraci přes zanícené meningy.

T<sub>1/2</sub> (poločas eliminace) – 3 hodiny i více ,

Pozor na subinhibiční koncentrace ve tkáních - nárůst rezistence!!!

# Přednosti základních FQ

**široké spektrum** (zvl. G- bakterie, intracelul.bakterie)

**baktericidní**

**výhodná farmakokinetika**

dobré vstřebávání z GIT

dobry průnik do tkání i do buněk

vyučování různými cestami

**dobrá compliance**

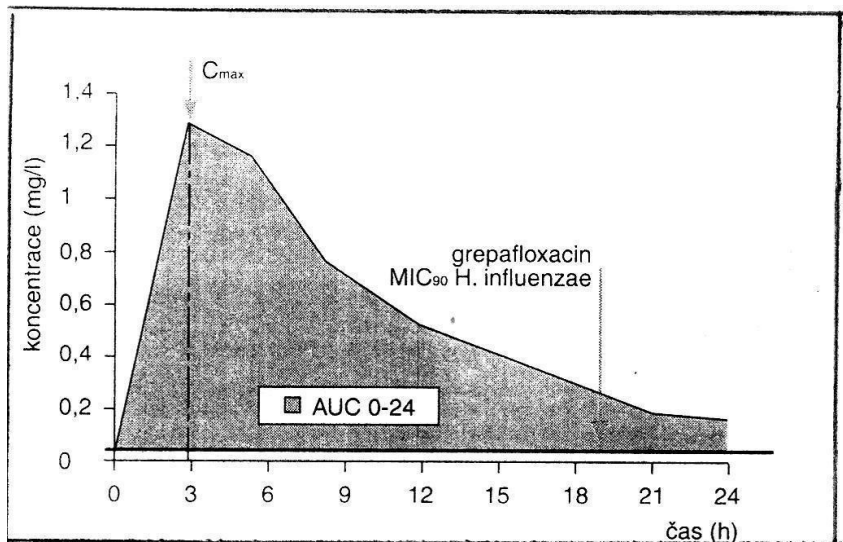
účinek ~ AUIC, PAE 1-3 hod

brát 2x denně, ne nutně v přesných intervalech

**nízká cena**



# Antimikrobní účinnost koreluje



s hodnotou **poměru plochy pod křivkou v časovém období 0-24 hod (AUC) a minimální inhibiční koncentrací (MIC)**. **Poměr AUC/MIC = AUIC** (area under the inhibitory curve)

# Nevýhody a rizika FQ

NÚ: GIT obtíže: nauzea, anorexie

alergie

fotosenzibilizace

CNS: závratě, úzkost, insomnie,

halucinace, křeče

tendinitidy, ruptury šlach

prodloužení QT, torsade de pointes (komorová tachykardie)

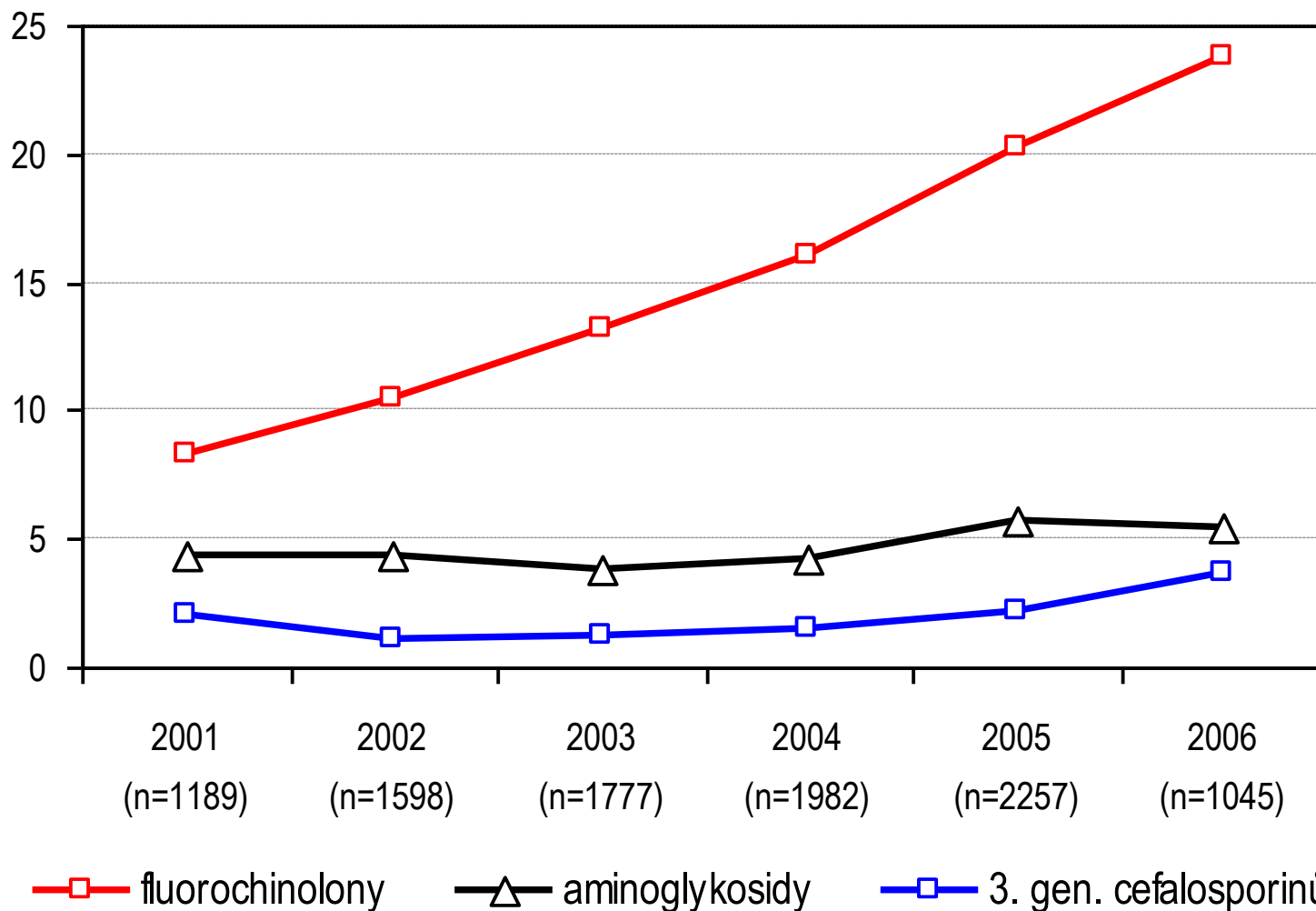
nelze dětem, gravidním a kojícím ženám

interakce s jinými léky (P<sub>450</sub>, CYP1A2)

theofylin, warfarin, blokátory H<sub>2</sub>, ...

relativně rychlý vznik rezistence

# ATB rezistence (%) u invazivních izolátů *E. coli* v České republice v období 2000-2006



MUDr. H. Žemličková, Ph.D., NRL pro rezistenci k ATB, SZÚ, Praha

# Klasifikace fluorochinolonů

- Chronologicky, podle struktury, spektra..
- *Generace* : podle použití
  - I. Přípravky s omezeným účinkem na G- (močová chemoterapeutika)
  - II. Přípravky se systémovým účinkem a potencionovanou aktivitou na G-
  - III. Přípravky s vyšší aktivitou na G+ (pneumokoky), „respirační FQ“
  - IV. Přípravky s vysokou aktivitou na G +rozšířeným účinkem na anaeroby...ubývá aktivita na G-, zejména *P.aeruginosa*

# I.generace

Hlavní indikace : nekomplikované uroinfekce G – etiologie

Spektrum: enterobakterie, omezeně *P.aeruginosa*

Distribuce: omezená, rychlá metabolizace, terapeutické koncentrace pouze v moči

Zástupci :

Nefluorované:

Kyselina nalidixová (Negram, Nevigramon),

Kyselina oxolinová (Gramurin, Desurol)

Fluorované:

**Norfloxacin (Nolicin)** první fluorovaný chinolon, v současnosti je doporučován **pouze k léčbě IMC**

## II. generace

Průlomem ve vývoji chinolonů jako zásadně nové třídy chemoterapeutik se stala **syntéza 6-fluoro-4-chinolonů**. Fluorací uhlíku C6 se výrazně zvýšila antibakteriální účinnost.

**Fluorochinolony představují širokospektrá antimikrobní chemoterapeutika**, určená k **léčbě systémových infekcí**.

Parenterální o perorální formy, velmi dobrá biologická dostupnost, **možnost sekvenční terapie**

Spektrum účinku :

enterobakterie, *P. aeruginosa*, neisserie, hemofily, legionely, mykoplasmata, chlamydie, stafylokoky... některé i mykobakteria

Distribuce : systémová, intracelulární průnik

## II. generace – hlavní zástupci

### Ciprofloxacin

- vysoká aktivita na **enterobakterie**, *P.aeruginosa*, hraniční na mykoplasmata, chlamydie vstřebávání z GIT 50 – 80 %
- biologický poločas 3-5 hod. (aplikace 2 x denně)
- dávkování 200-400 mg i.v. 2x denně, u závažných infekcí až 600 2x denně, v tbl formě 250-500 mg tbl 2x denně, **možnost sekvenční terapie**
- velký distribuční objem, významný prostup do extravaskulárního prostoru
- Vylučování : 3 cestami: ledvinami (tubulární sekrecí) 50 %, žlučí 10 % a střevní exkrecí cca 20 %

## II. generace – hlavní zástupci

### Ofloxacin (Tarivid, Ofloxin)

ve srovnání s CIP slabší aktivita na enterobakterie a *P.aeruginosa*,  
**vyšší na mykoplasmata a chlamydie**

vstřebání z GIT min. 95 %

delší biologický poločas

Dávkování 200-400 mg tbl. 2x denně, 400-800 mg i.v. Možnost  
sekvenční terapie

90 % se vylučuje v nezměněné podobě močí

### Pefloxacin (Abaktal)

**omezené spektrum** – nízká aktivita na pseudomonády; mykoplasmata  
a chlamydie

Dlouhý biologický poločas (aplikace 1 – 2 x denně)

Metabolizován v játrech (norfloxacin...), vysoké hladiny v žlučových  
cestách, výhodný při renálním selhání

Vyšší výskyt nežádoucích účinků



## II. generace – hlavní zástupci

### CIP

nejúčinnější (*P.aeruginosa*)  
vstřebávání 50-80 %,  $t_{1/2}$  3-4 hod  
částečně metabolizován  
vyučování různými cestami

### OFL

účinnost téměř jako CIP  
vstřebávání 95 %,  $t_{1/2}$  5-7 hod  
není metabolizován (méně interakcí)  
vyučování **močí** (méně dysmikrobií)

### PEF

nižší účinnost  
vstřebávání >90 %,  $t_{1/2}$  8-13 hod  
metabolizován na norfloxacin  
značný podíl **vyučován žlučí**

## II. generace - základní indikace (podle FDA)

Fluorochinolony jsou léky rezervní, indikované jen v situacích, kde jsou jiná antibiotika *in vitro* neúčinná nebo nevhodná pro léčbu z důvodu toxicity či nežádoucích účinků.

- Akutní sinusitida (hemofily, moraxely, pneumokoky???)
- Infekce DCD (enterobakterie, *P.aeruginosa*, hemofily, pneumokoky???)
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy
- Uroinfekce (enterobakterie, *P.aeruginosa*, stafylokoky, enterokoky???)
- Chronická prostatitida
- Komplikované nitrobřišní infekce (+ metronidazol)
- Infekce kůže a měkkých tkání (enterobakterie, pseudomonády, stafylokoky)
- Infekce kloubů a kostí (G-)
- Infekční průjmy (salmonely, shigely, kampylobaktery ???)
- Tyfus
- Nekomplikovaná cervikální a uretrální kapavka

Za poslední léta výrazně narůstá rezistence na chinolony

Možný je vznik rezistence přímo během léčby, zejména u G+ koků, proto se u nich dnes chinolony nedoporučují ani v případě *in vitro* citlivosti

# Indikace FQ – konsenzus

## Konsenzus používání antibiotik III., Chinolony

(Subkomise pro antibiotickou politiku, Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP,

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

- ✓ břišní tyfus a mimostřevní formy salmonelózy
- ✓ zoonózy (tularémie, brucelóza apod.)
- ✓ prostatitida, IMC způsobené *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ akutní exacerbace chronické bronchitidy
- ✓ infekce při cystické fibróze
- ✓ maligní otitis externa
- ✓ diabetická noha způsobené *Pseudomonas aeruginosa*
  
- ✗ běžné infekce močových cest
- ✗ gastroenteritidy, enterokolitidy
- ✗ infekce žlučových cest (+ profylaxe)
- ✗ uretritidy (STD)
- ✗ nozokomiální infekce, sepse

## III. a VI. generace („respirační“ FQ)

- Spektrum zesílený účinek na G+ koky (pneumokoky), intracelulární bakterie (mykoplasmata a chlamydie) a anaeroby; u některých snižená aktivita na G (*P.aeruginosa*)
- Vysoký stupeň absorpce ze zažívacího traktu
- Vysoké hladiny v plicní tkáni, bronchiálním sekretu, alveolární tekutině
- Dlouhý biologický poločas (až 20 hod.)

Hlavní zástupci :

**levofloxacin, moxifloxacin,** temafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin, tosufloxacin.....

## III. a VI. generace („respirační“ FQ)

### Levofloxacin (Tavanic):

L- izomer OFL 10 –100 x účinnější než pravotočivá forma

Vyšší aktivita na G+ bakterie, respirační FQ (cca 2 x vyšší aktivita na pneumokoky)

Dávkování 250-500mg 1x denně v tbl i iv. formě

Vylučován převážně ledvinami

### Moxifloxacin (Avelox):

Dlouhý eliminační poločas

Dávkování 400 mg 1x denně

Metabolizován játry

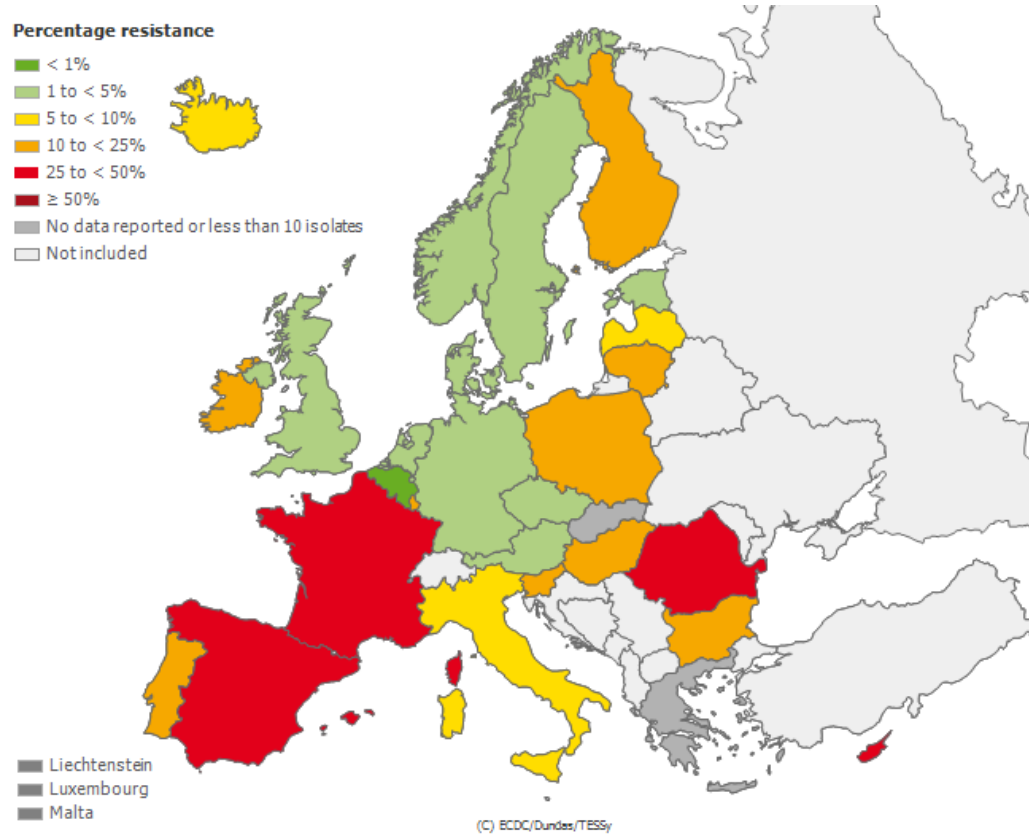
## III. a IV. generace - hlavní indikace

### Hlavní indikace :

- Komunitní respirační infekce v oblastech s vysokým stupněm R (makrolidy, penicililiny)
- Bakteriální infekce nejasné etiologie (komunitní)
- Smíšené infekce (s účastí anaerobů)
- Uroinfekce

!!!význam pouze v lokalitách s vysokým stupněm R komunitních původců (pneumokoků), rizika šíření R při masivní spotřebě, vysoká cena

# *Streptococcus pneumoniae* a peniciliny 2010 <5%



# Rezistence k FQ

## Vzniká snadno

V průběhu léčby –stafylokoky, pseudomonády, kampylobaktery...

## Mechanismy

- modifikace cílových struktur
- omezení permeability a/nebo eflux
- kombinace obou
- horizontální přenos –výjimečně

Odlišnost v aktivitě FQ vůči cílovým enzymům:mutace primárního enzymu navozuje rezistenci, zatímco mutace druhého enzymu může vyvolat R pouze v kombinaci s mutací primárního enzymu...



# Alterace DNA gyrázy

*E. coli* -alterace podjednotky GyrA DNA gyrázy na podkladě jednobodové mutace genu *gyrA* vede nejčastěji k vysokému stupni rezistence ke kyselině nalidixové, ale u vyšších generací chinolonů má za následek pouze snížení citlivosti a je třeba dalších mutací v *gyrAa/* nebo v *parC* k dosažení jednoznačné laboratorní rezistence. V bakteriální populaci s vytvořenou rezistencí k nalidixinu pravděpodobnost vzniku následných mutací výrazně narůstá.

Prokázaná rezistence *in vitro* k nalidixinu je varováním před terapeutickým použitím jakéhokoli dalšího chinolonu!  
(enterobakterie, salmonely, kampylobaktery...)

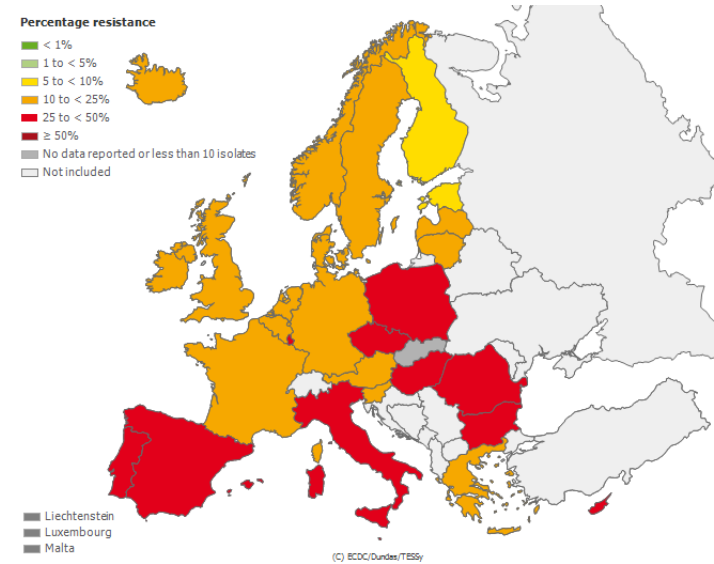
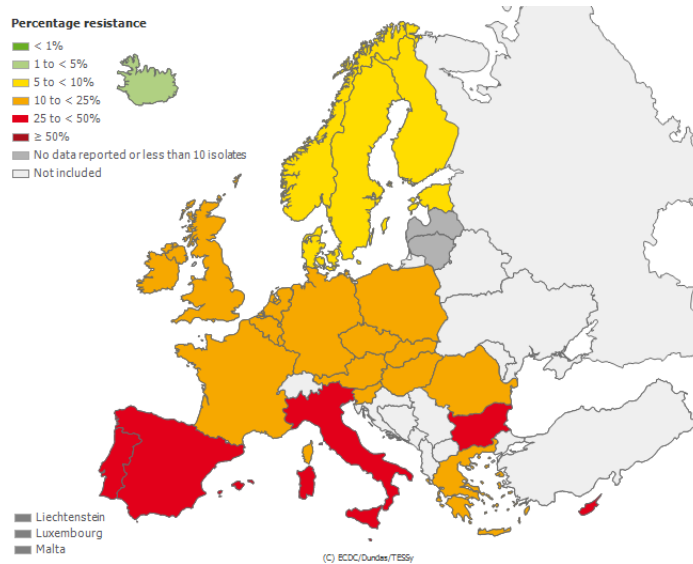
# Rizika vzniku rezistence k FQ

- Vysoká spotřeba, veterinární medicína, velkochovy
- Léčba infekcí vyvolaných bakteriemi s hraniční MIC (0,5 – 2 mg/l); zejména stafylokoky, streptokoky, enterokoky, *P.aeruginosa*
- Nevhodná dávka a aplikační interval
- Dlouhodobé a opakované podávání

# *Escherichia coli* a fluorochinolony

2005 20%

2011 24%



# *Klebsiella pneumoniae* a fluorochinolony

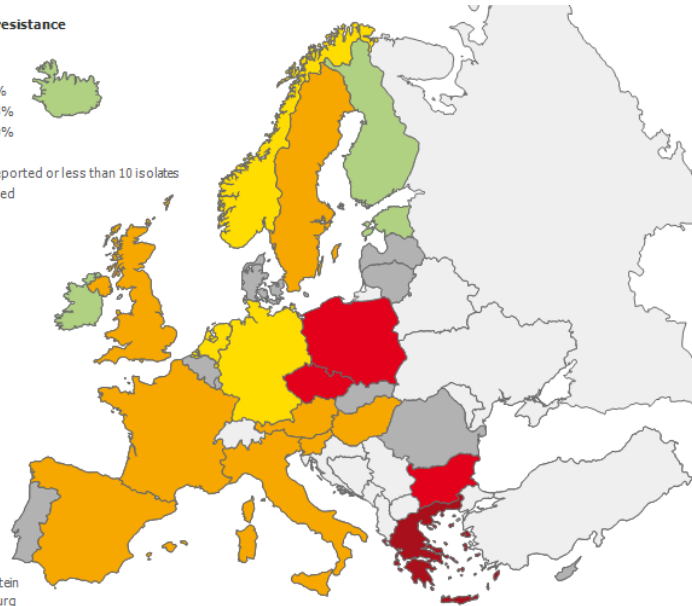
2005 38%

2011 53%

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

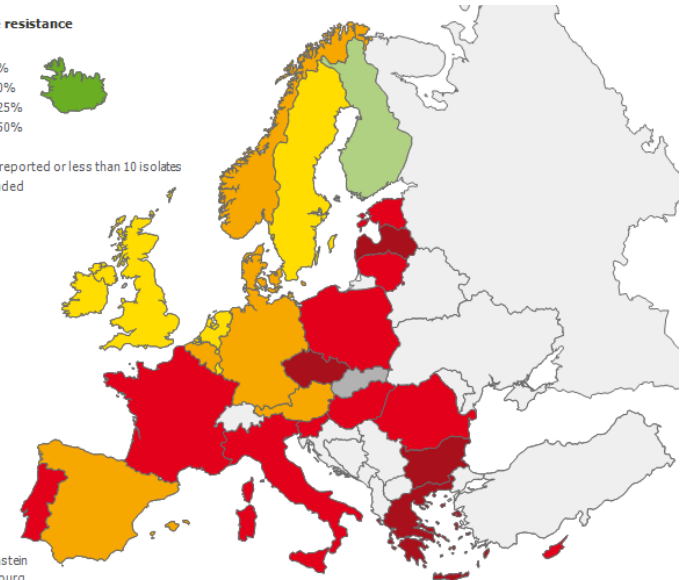


(C) ECDC/Durdat/TESSy

## Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Durdat/TESSy

# Indikace v dětském věku

- CF (cystická fibróza)
- febrilní neutropenie
- komplikované uroinfekce
- multirezistentí gram negativní infekce
- chronické infekce kostí a kloubů
- rekurentní a perzistující otitis media
- multirezistentní mykobakteriózy
- GIT infekce vyvolané rezistentními salmonelami a shigelami . . .

*Committe on Infectious Diseases of the  
American Academy of Pediatric*

# FQ- závěr

## Klady :

- baktericidní účinek
- výhodné farmakologické vlastnosti : biologická dostupnost,
- intracelulární průnik,
- vysoké tkáňové hladiny
- široké spektrum účinku
- dostupnost perorálních i parenterálních forem
- relativně málo nežádoucích účinků a nízká toxicita
- nízká cena (II. generace)

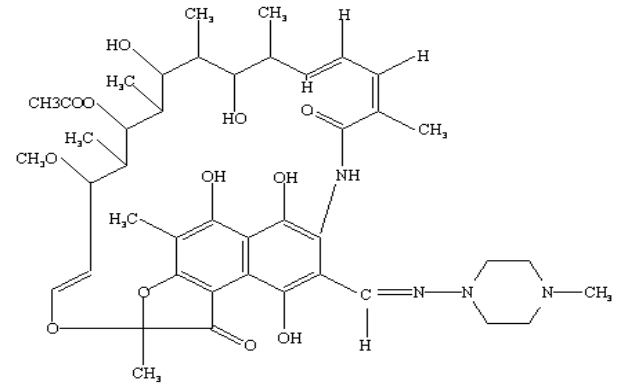
## Zápory :

- snadný vznik rezistence (zkřížené)
- vysoká spotřeba v komunitě

## FQ- závěr

Bylo prokázáno, že **fluorochinolony v nízkých koncentracích akcelerují adhezi kmenů MRSA** k povrchům obsahujícím fibronektin, jako jsou na příklad lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny.

# Rifampicin



Široké spektrum, **G+ i G- mikrobů, včetně intracelul. patogenů** – ale vyčleněn pro terapii TBC (nelze volně předepsat)

**Snadný vznik rezistence, nedávat v monoterapii !**

Pk: Vstřebávání z GIT jen nalačno, dobrá distribuce do tkání a do buněk, metabolizace v játrech (p450), vylučován i močí

NÚ: hepatotoxicita, lékové interakce



# Rifampicin

Původ: *Streptomyces mediterranei*

MÚ: inhibuje DNA dependentní RNA polymerázu

Baktericidní ve všech fázích množení *M tbc*

Rezistence: primární vzácná, **sekundární se vyvíjí rychle (vždy v kombinaci)**

FK: **resorpce úplná –ideálně nalačno**, max. sérová koncentrace za 1-2 hod.,  $T_{1/2}$  = 3-4 hod., enzymovou indukcí se zkracuje ( $\square$ 900mg/d)

Dobrá distribuce, (vazba na bílkoviny plazmy 75-80%)

Metabolismus na desacetyl-RMP v játrech

Eliminace metabolitů hl. žlučí, nemetabolizovaný RMP močí

**Sekrety barví oranžově**

# Endokarditidy

# Disponující faktory endokarditidy

## Chlopenní dispozice

- **revmatická choroba**
- chlopenní náhrada nebo plastika
- degenerativní a jiné
  - získané vady chlopní
  - kardiostimulátor
- VVV
- st. p. IE

## Rizikové bakterémie

- **extrakce zubu**
- hnisavé infekce kůže a pojivových tkání
- hemodialýza
- i.v. narkomanie
- paradentóza

# Klinická diagnostika

- sepse s projevy embolizace do kůže či orgánů
- horečka >5-7 dnů, nejasné etiologie
- chřadnutí s projevy chronické infekce
- horečka/chřadnutí u osoby se známou disponující srdeční vadou nebo s kardiálním šelestem
- obraz CMP s horečkou a zánětlivými markery
- migrující pneumonie
- febrilie u i.v. narkomana

# ECHOKG diagnostika

- vlající útvar odpovídající vegetaci, vlastní pohyb
- intrakardiální absces nebo píštěl
- nově vzniklá dehiscence chlopenní protézy
- nově vzniklá chlopenní regurgitace

Jaké vyšetření ?

**TTE** senzitivita 60-65 %, absces 30 %

**TEE** senzitivita 90-100 %, absces 90 %

# Mikrobiologická diagnostika

- Odebrat nejraději 3 HK, aspoň 1 hod od sebe

Pozitivita: typický nález v 2 HK

shodný nález u  $\geq 3$ HK

Typičtí původci:

viridující streptokoky

*Streptococcus bovis*

enterokoky

HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, ...)

*Staphylococcus aureus*

**Mikrobiologický nález neslouží jen k určení etiologie a výběru  
ATB, ale přímo k průkazu IE !**

# Spolupráce s mikrobiologem

## Klinik

- oznámí mikrobiologovi své klinické podezření na IE
- informuje mikrobiologa o průkazu IE
- informuje mikrobiologa o průběhu léčby

## Mikrobiolog

- oznámí klinikovi neprodleně všechny podezřelé  
- hemokultivační nálezy (nečeká na verifikaci)
- provádí druhové určení mikroba, antibiogram - MIC
- po stanovení diagnózy IE uchovává izolovaný kmen (ideálně 1 rok!)

## Klinik a mikrobiolog společně

- interpretují mikrobiologické nálezy (etiologie IE)
- hledají optimální ATB léčbu

# Diagnostická kritéria

**Hlavní kritéria:** pozit. HK, pozit. ECHO

**Vedlejší kritéria:**

- predispozice (srdeční vada)
- horečka  $>38^{\circ}\text{C}$
- embolizace
- imunologické projevy (Oslerovy uzlíky, Rothovy skvrny, pozitivní RF(revmatoidní faktor), hematurie)
- mikrobiologický náleznenaplňující velké kritérium

**Jistá IE:** 2 H *nebo* 1 H + 3 V *nebo* 5 V

**Možná IE:** 1 H + 1 V *nebo* 3 V



# ATB režimy

- Podle druhu agens a jeho citlivosti
- streptokoky
  - dobře citlivé(MICPEN $\leq$ 0,12mg/l)
  - středně citlivé(MICPEN0,12-0,5 mg/l)
- enterokoky
- stafylokoky
- G-(enterobakterie, HACEK)
- G-(nefermentující tyčky)
- plísně
- kultivačně negativní IE

# NVE (native valve endocarditis) vyvolaná streptokoky dobře citlivými na penicilin (MIC $\leq 0,12$ mg/l):

ATB	Dávka
krystal. PEN	12-20 mil.j./den ve 4-6 dávkách
cefotaxim	8 g/den ve 4 dávkách
Ceftriaxon	2-4 g/den v 1-2 dávkách

## Délka léčby:

4 týdny, je-li ATB podáváno v monoterapii; 2-3 týdny, je-li podáváno spolu s AG (gentamicin 3 mg/kg/den, v 1-3 dávkách)

**vankomycin** 30 mg/kg/den ve 2-4 dávkách (4 týdny monoterapie)

# NVE vyvolaná streptokoky středně citlivými na penicilin ( $0,12 < \text{MIC} \leq 0,5 \text{mg/l}$ ):

ATB	Dávka
<b>krystal. PEN</b>	20-30 mil.j./den ve 4-6 dávkách
<b>cefotaxim</b>	8 -12 g/den ve 4 dávkách
<b>ceftriaxon</b>	4 g/den v 1-2 dávkách

## Délka léčby:

Léčba NVE trvá 4 týdny, léčba PVE (prosthetic valve endocarditis) 6 týdnů; během prvních 2 týdnů se přidává AG

<b>vankomycin</b>	30 mg/kg/den ve 2-4 dávkách (4 týdny monoterapie)
-------------------	---

# IE vyvolaná enterokoky nebo se špatně citlivými streptokoky (MIC >0,5mg/l):

## ATB

## Dávka

**krystal. PEN**

18-30 mil.j./den ve 4-6 dávkách

**AMPI**

12 – 20 g/den ve 4 dávkách

**vankomycin**

30 mg/kg/den ve 2-4 dávkách

## Délka léčby:

Léčba NVE trvá 4 -6 týdnů, léčba PVE 6 týdnů;

A ve všech případech se přidává AG nebo alespoň 2 týdny

# IE vyvolaná stafylokoky (vč. koaguláza-negativních stafylokoků)

## Základní ATB:

OXA12-18 g/den v 6 dávkách,

VAN 30 mg/kg/den ve 2-4 dávkách

## Doplňkové ATB (prvních 3-5 dnů léčby):

GEN 3 mg/kg/den ve 2-3 dávkách

## Doplňkové ATB (po vysazení GEN):

RIF *nebo* FQ (OFL, CIP)

**Doba léčby činí 3-8 týdnů.** Cefalosporiny v této indikaci nejsou spolehlivé!  
ATB léčba septických metastáz může být delší než léčba endokarditidy.  
Alternativy k doléčení: RIF+COT, RIF+FQ, RIF+LNZ

# Kultivačně negativní IE

## Subakutní IE, komunitní:

streptokoky, enterokoky, HACEK (+ *S. aureus*, enterobakterie)

AM/IN 1,2-1,5 g + AMP 1-3 g společně á 6 hod

+ GEN 3 mg/kg/den ve 2-3 dávkách

## Akutní IE, stafylokoková etiologie pravděpodobná:

a) VAN + GEN → VAN + RIF

b) VAN + MER

## Subakutní IE, nízké zánětlivé markery:

bartonely, coxiely, ...

RIF + FQ → operace co nejdříve

# Indikace chirurgické léčby

- Městnavé srdeční selhání nezvládnutelné léky
  - Přestup infekce subvalvulárně
  - Přetrvávání infekce navzdory antibiotické léčbě
  - Empiricky známý špatný efekt antibiotické léčby
  - Obava z embolizace do aortálního řečiště
- 
- + časná PVE
  - + dysfunkce protézy