

# **Základy antimikrobiální terapie 3**

## **Peniciliny, infekce dýchacích cest**

**18. 3. 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

peniciliny  
cefalosporiny  
monobaktamy  
karbapenemy

glykopeptidy

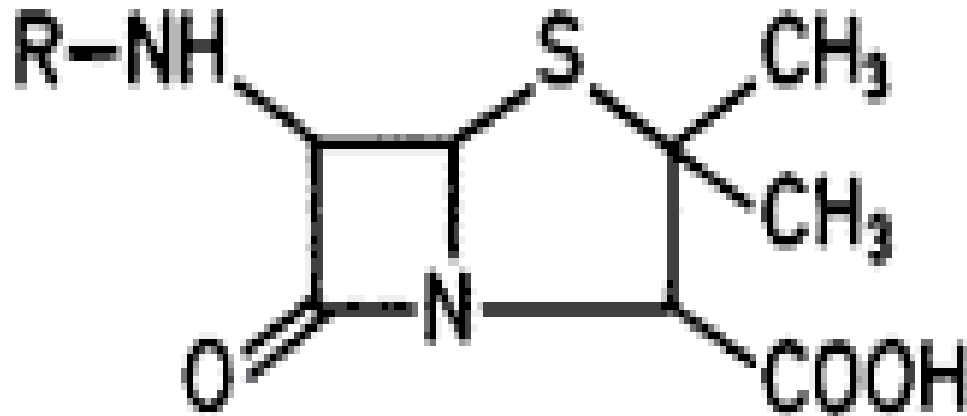
B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

# Peniciliny

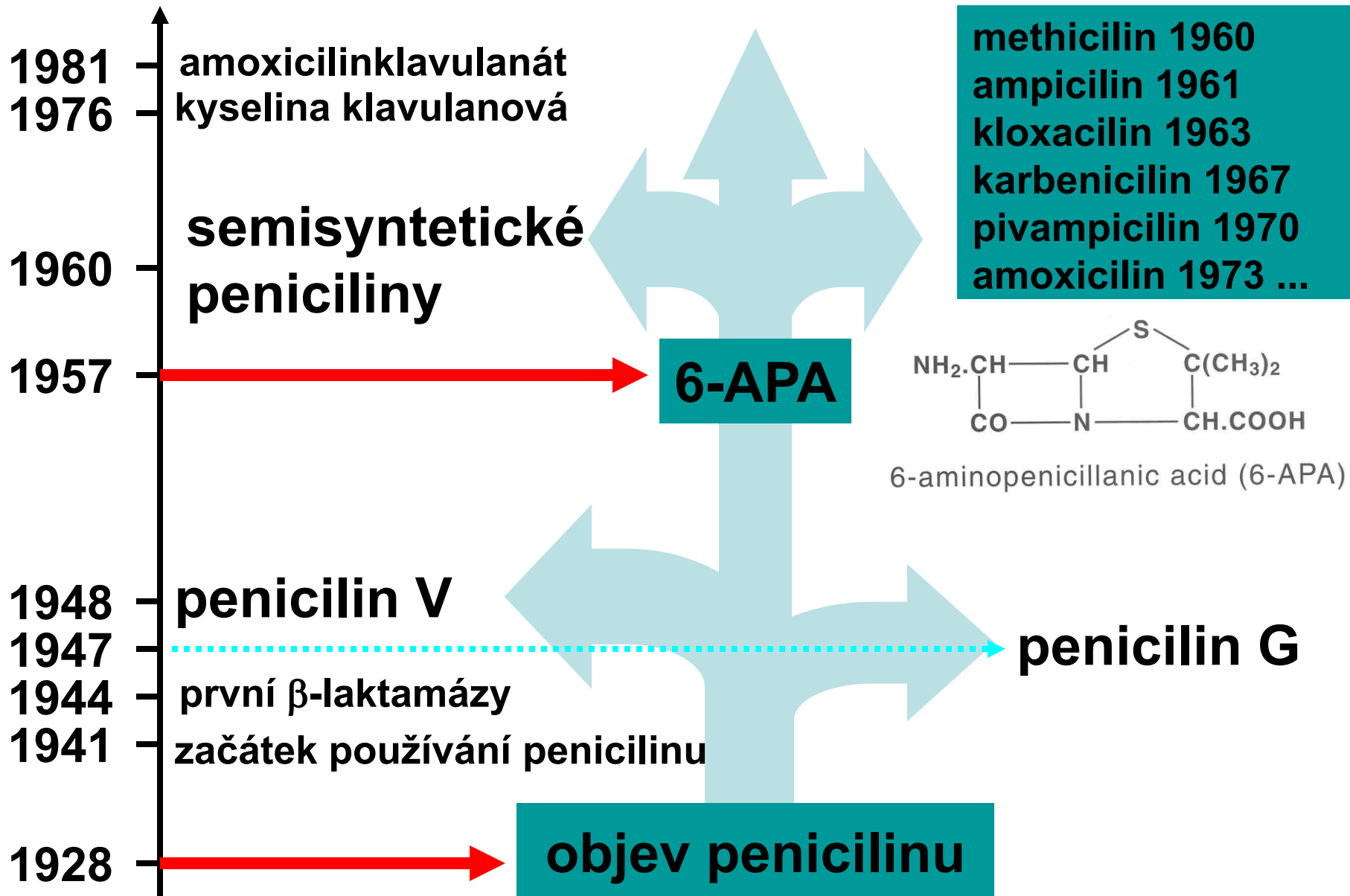


**Betalaktamová ATB**, původně produkty hub- **Penicillium notatum**

Struktura - vždy **čtyřčlenný betalaktamový kruh**, který je společný všem betalaktamovým antibiotikům.

U penicilinů je **spojen thiazolidinovým pětičlenným kruhem**

# Od objevu penicilinu ...



# Peniciliny

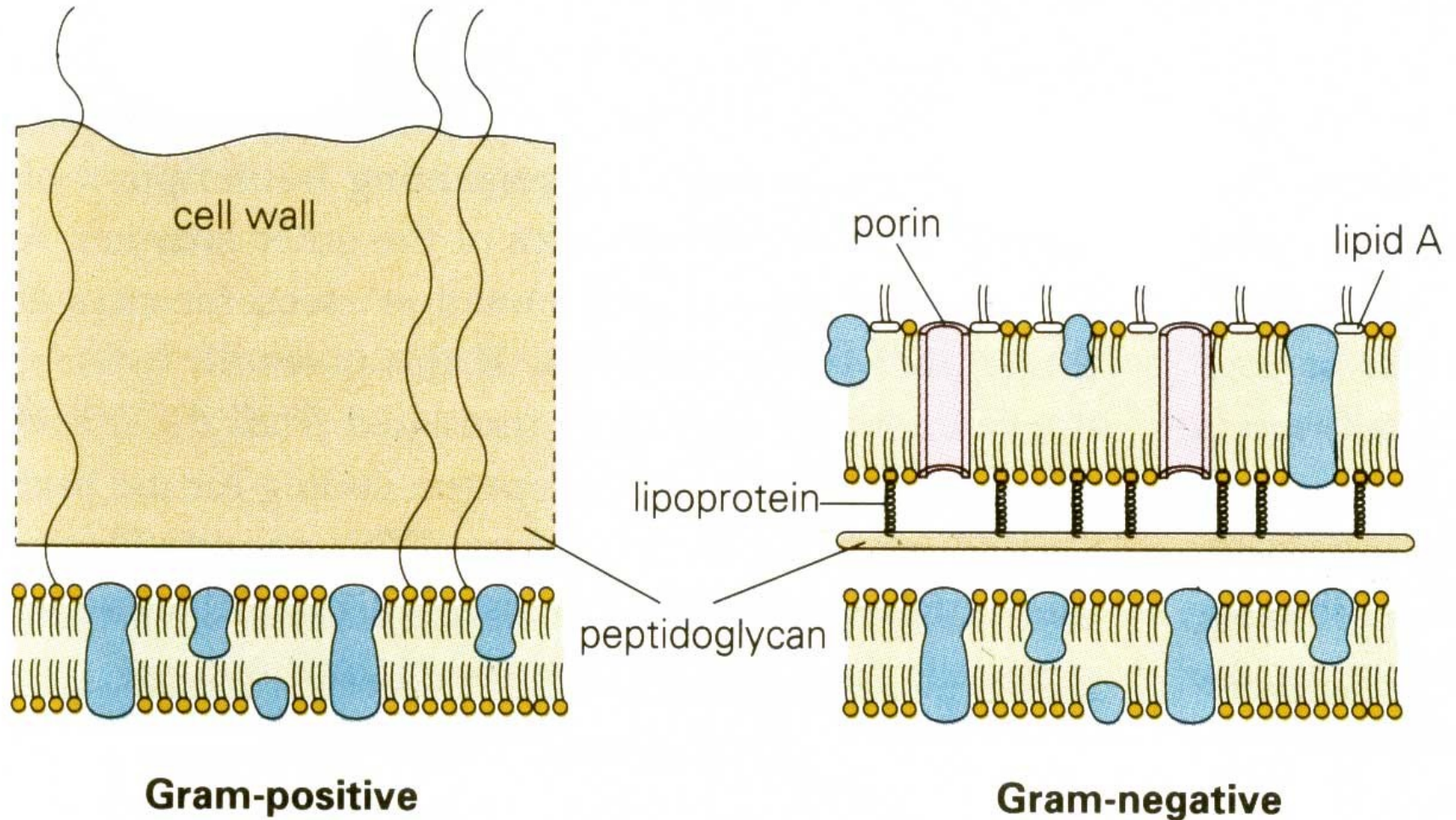
Mechanismus účinku:

**inhibice tvorby buněčné stěny** - vazba na **PBP (penicilin binding protein)**, což jsou nosiči enzymů transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy, které jsou zodpovědné za syntézu peptidoglykanu (součást bakteriální stěny), vazba na PBP ireverzibilní, účinek baktericidní

Nejpoužívanější antibiotika, **baktericidní, rychlý nástup účinku, krátký postantibiotický efekt, netoxická**

# Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)



# Terapeutické koncentrace antibiotika a vztah k MIC

## in vitro:

**MIC antibiotika** je měřítkem jeho vnitřní aktivity proti danému patogenu in vitro

## in vivo:

in vivo je klinická účinnost antibiotika ovlivněna **farmakokinetikou (PK)** a **farmakodynamikou (PD)** a odpovědí makroorganismu

**PK** se vztahuje k absorpci, distribuci a eliminaci léčiva, proto určuje **časový průběh** koncentrací léčiva ve tkáních a těl. tekutinách

**PD** popisuje vztah mezi koncentrací léčiva v plasmě a farmakologií, resp. toxikologií tj., jeho účinkem

**PK a PD parametry dohromady určují bakteriologický účinek in vivo**

# 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)**

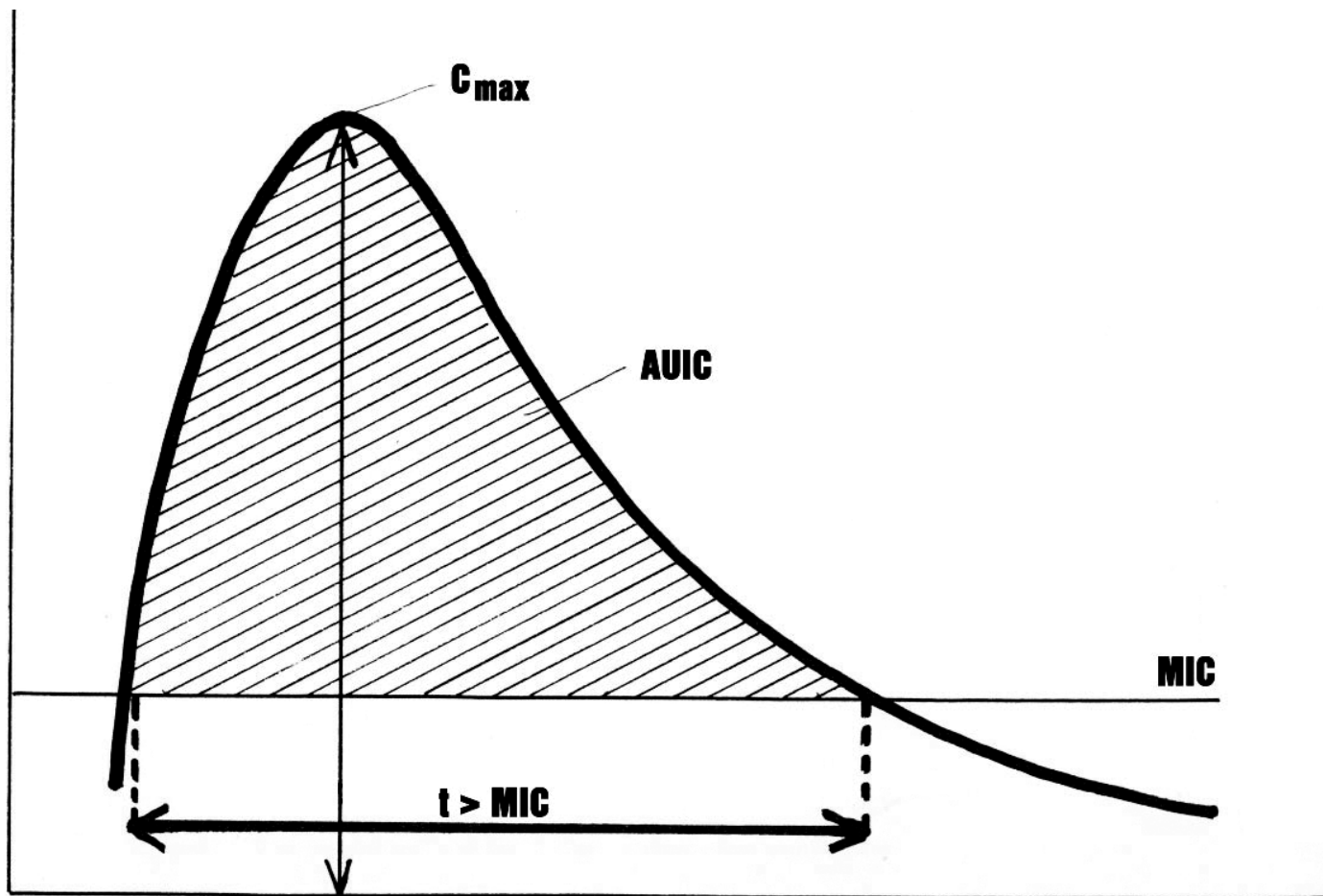
Proto je možno **zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu**



Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

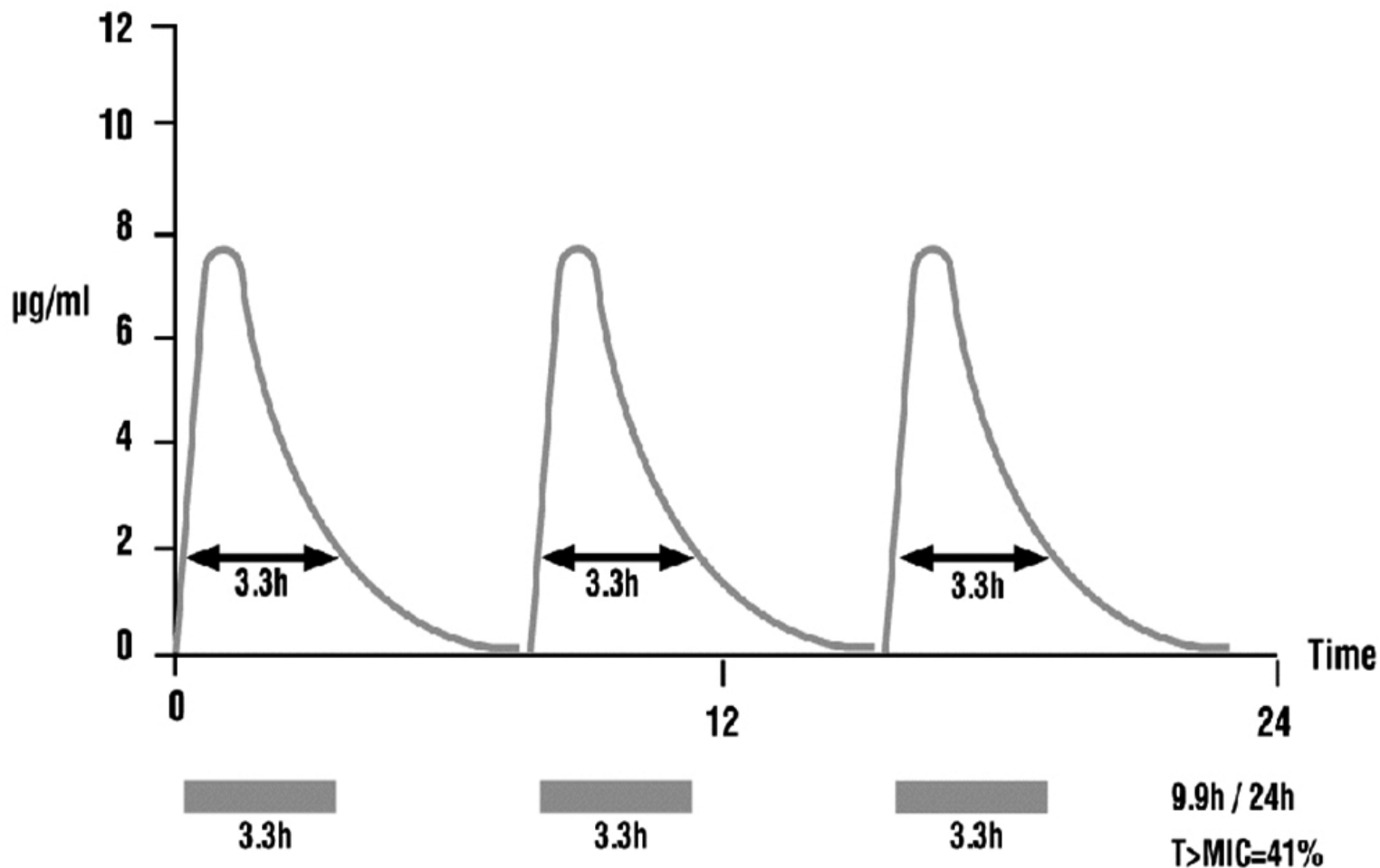
U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC)**. Tento parametr se označuje „**t > MIC**“.

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



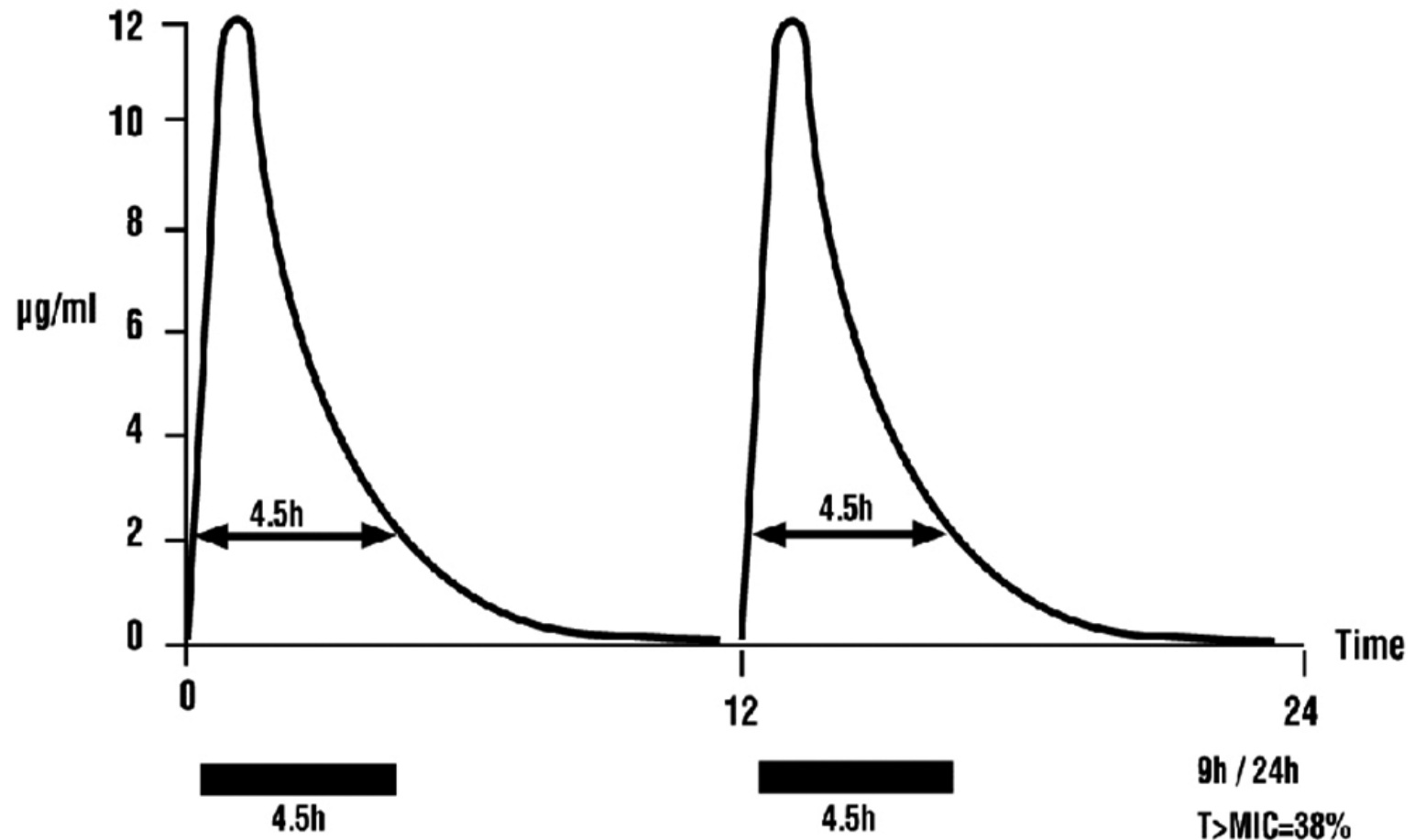
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **3x 625 mg p. o.**

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 podpurné 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



# PK/PD parametry betalaktamů -závěr

Terapeutické koncentrace penicilinů by se neměly dlouhodobě pohybovat pod hodnotami MIC pro daný druh. Pouze u lehčích infekcí postačuje, když koncentrace PNC je jen 40% dávkového intervalu nad úrovní MIC

# Peniciliny

---

**Základní**

acidolabilní  
acidostabilní

G-PEN  
V-PEN

**Protistafylokokové**

OXA

**Rozšíř.spektrum**

aminoPEN  
protipseudomonádové

AMP  
PIP, KARB

**Kombinace s inhibitory**

AMP/INH, PIP/INH

# Základní peniciliny

---

## Acidolabilní (inj.)

**Benzylpenicilin (Penicilin G)** ve vodě dobře rozpustný, i.v.

**Prokain benzylpenicilin** (24 h) ve vodě těžko rozpustný sůl, s prokainem, pouze i.m.

**Benzathin-benzylpenicilin (Pendepon compositum)** (na konci a profylaxe) suspenze krystalů pouze pro i.m.

## Acidostabilní (p.o.)

**Fenoxymethylpenicilin (V-penicilin)** (4 - 6 h...8 h)

**Benzathin-fenoxymethylpenicilin (Ospen)** (6 - 8 h) draselná sůl PNC V s prodlouženým účinkem

**Penamecilin (Penclen)** (8 h)

# Základní peniciliny

---

## Draselná sůl benzylpenicilinu (Penicilin G)

Obsah draslíku: v 1 g (t.j. 1,67 MIU) draselné soli je obsaženo 2,7 mmol K!  
Při maximálním dávkování až 30 MIU je potřeba počítat se značným  
přívodem K do organismu!

## Prokain benzylpenicilin

možnost alergie i na prokain !

# Penicilin

Lékem volby u infekcí vyvolaných kmeny:

*Streptococcus pyogenes* a další hemolytické streptokoky,  
pneumokoky, meningokoky, listerie, treponemy, gonokoky,  
difterie, anthrax, aktinomykózy

Veliká terapeutická šíře:

- |                 |                |
|-----------------|----------------|
| - léčba angíny  | 1,5 mil.j./den |
| - erysipel      | 6-12 mil.j.    |
| - endokarditida | 12-30 mil.j.   |



# Oxacilin (Prostaphylin)

Protistafylokokové ATB, špatně se vstřebává ze zažívacího traktu, pouze v i.v. formě

Eliminován ledvinami ale v 10% i žlučí

Veliká terapeutická šíře:

Obvyklé dávkování 500-1000mg 4-6x denně

Pro terapii endokarditidy 12 - 18 i více g/den (2g 6x lépe než 3g 4x)

# Základní peniciliny - nežádoucí účinky

---

vzácné - peniciliny patří mezi všeobecně bezpečné látky

**Alergické reakce** různého rozsahu (kopřivka, horečka, bolesti kloubů, až anafylaktický šok (0,05 % )) na kteroukoliv složku léčiva(1-10 %,)

## **Embolicko-toxické reakce**

- Nicolaův syndrom -embolicko- toxická reakce, část dávky depotního PNC pronikne intraarteriálně-trombóza, nekrotizace oblasti zásobené příslušnou arterií
- Hoigného syndrom - embolicko- toxická reakce, část dávky PNC pronikne do žilní cirkulace, náhlý stav, porucha vědomí, hypotenze, křeče,, halucinace, stavy úzkosti, trvá 2-3 min.

## **Aplikace megadávek**

hyperkalémie

podráždění CNS

# Aminopeniciliny

účinek jako PEN G

↓ *Str. pyogenes*

↓ *Str. pneumoniae*

*Neisseria* spp.

*Actinomyces* spp.

*Clostridium* spp.

↑ *E. faecalis*

↑ *L. monocytogenes*

↑ *H. influenzae*

? spirochety

... a dále:

+ *E. coli*

+ *Proteus mirabilis*

+ *Salm. enterica*

+ *Shigella* spp.

+ *H. pylori*

- *Proteus* indol+

- *Klebsiella* sp.

- *Enterobacter* sp.

- *Citrobacter* sp.

- *Bacteriodes fragilis*

# Ampicilin

acidostabilní (odolný vůči ↓ pH), takže jej lze aplikovat i.v. i per os, ale vstřebává se pouze 30-60%(po jídle méně), proto **dnes jen v i.v.formě**,

vyluč. močí 70-80% , 20% žlučí, 10% metabol. v játrech

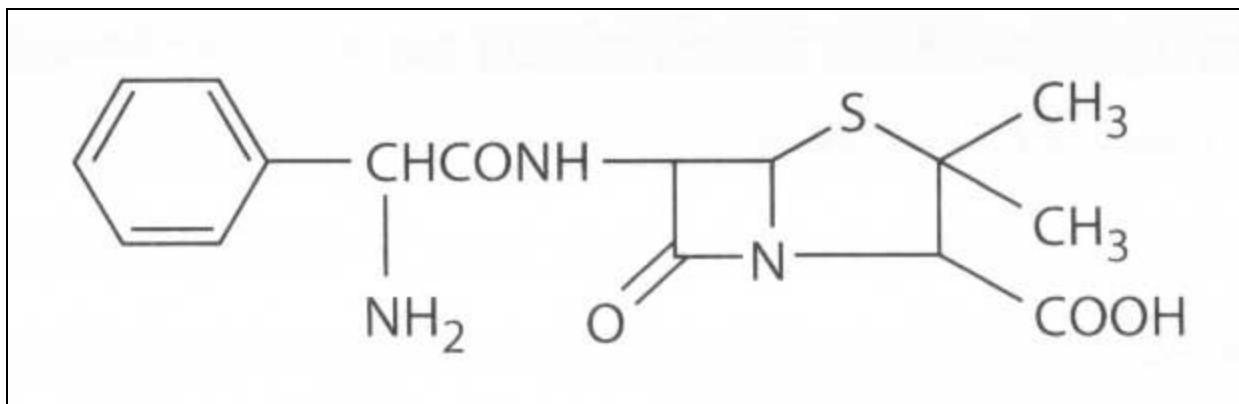
dobře proniká do tkání

Po i.v. dosahuje max. sérové koncentrace ( C max) za 30 min, interval podání 4-6 hod

Veliká terapeutická šíře:

obvyklé dávkování 1-2g á 4-6 hod

**Závažné infekce (endokarditidy): 16- 24 g/den (~30 MIU PEN)**



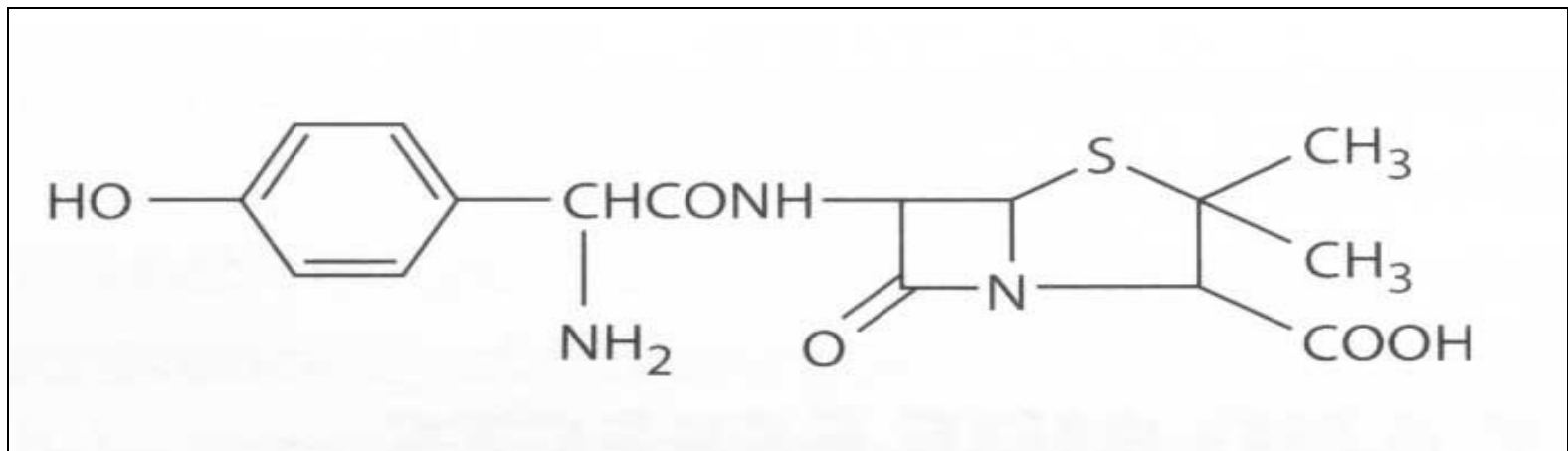
# Amoxicilin (p-hydroxy-AMP)

vstřebávání 70-80% , jídlo nevadí

C max : 1,1-1,3 hod. to je 2-2,5x víc než AMP,

→ intervaly podávání á 6-8 hod

vyluč. 80% močí



# Ampicilin a Amoxicilin

- distribuují se v krevním řečišti a v dobře prokrvených tkáních. Přes biologické bariéry pronikají jen omezeně, do buněk téměř vůbec (**ne pro intracelulárně se množící bakterie**).
- na povrch sliznic pronikají jen málo, teprve při zánětu spojeném s exsudací se jejich koncentrace na povrchu sliznic zvyšuje (vhodné např. pro bronchopneumonii vyvolanou hemofilem)

# Aminopeniciliny - nežádoucí účinky

---

**GIT:** 2-10%: nauzea, zvracení, průjem - post ATB kolitida

**alergie:** méně pravých alergií než PEN,  
ale více exantémů (5% léčených)  
toxické:  $\approx$  dávce; obv. po 4-5 dnech  
**u inf.monoukleózy** v 95% případech,  
také lymfatické leukémie a pod.

# Vznik rezistence na betalaktamová antibiotika

- **Enzymatický typ** tj. produkci inaktivačních enzymů (**betalaktamáz**), které zničí veškerá betalaktamová ATB, nestabilní vůči betalaktamázám. Hlavní **cíl** betalaktamových ATB jsou **PBP** (proteiny vážící peniciliny). PBP jsou nosiči enzymů zodpovědných za syntézu peptidoglykanu. Betalaktamázy jsou hlavní příčinou rezistence u G+ i G- bakterií
- **Neenzymatický typ** - modifikací struktury buněčných PBP (S. pneumoniae, H. influenzae)
- **Syntéza nových PBP**, které ATB nerozliší (MRSA)
- **Snížení počtu přenašečů (porinů)** u G- bakterií (multirezistentní G- NI kmeny)
- **Efluxní pumpy**- transportní mechanismy zodpovědné za eliminaci z bakteriální buňky



# $\beta$ -laktamázy

---

= nejčastější ochrana bakterií

zákl. peniciliny + aminopeniciliny: snadná destrukce různými druhy  $\beta$ -laktamáz

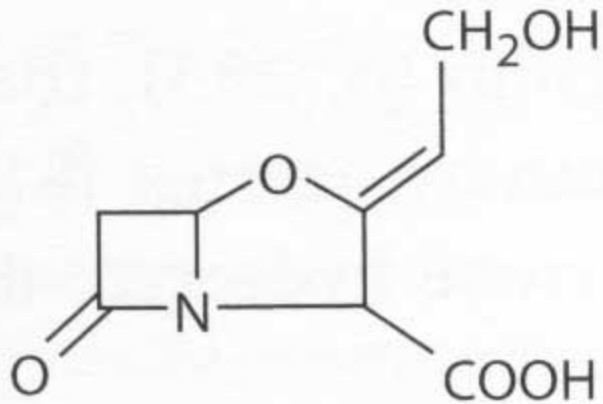
**$\beta$ -laktamázy konstitutivní:**

*Serratia, Citrobacter, Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter*

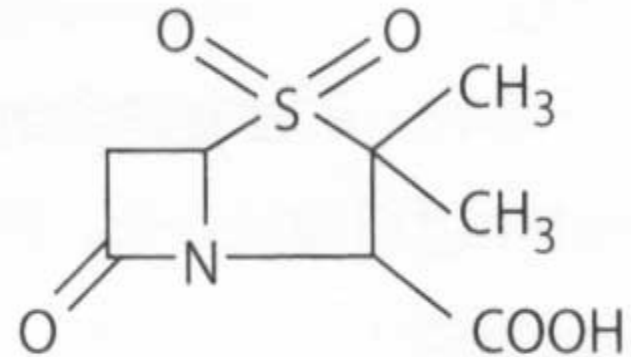
**$\beta$ -laktamázy získané:**

*S. aureus, E. coli* a j. enterobaktérie, *H. influenzae, Branhamella catarrhalis, Bacteroides* spp. jejich účinek lze rušit inhibitory  $\beta$ -laktamáz

# Inhibitory $\beta$ -laktamáz

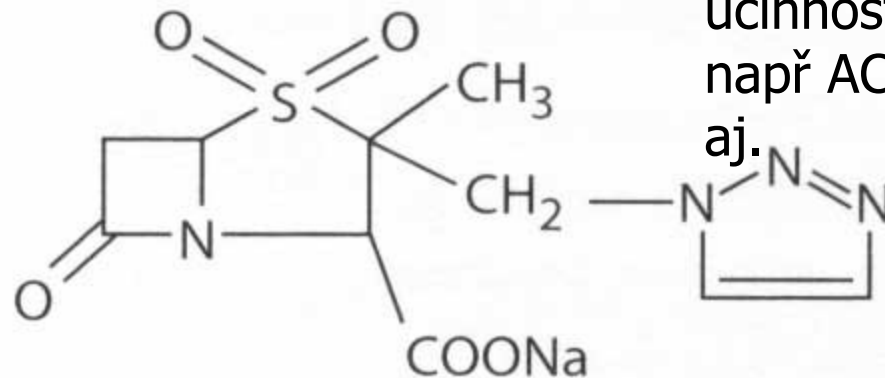


**kyselina klavulanová,**  
žádná ATB účinnost, jen  
ochrana



**sulbaktam**

má i ATB  
účinnost  
např ACBA  
aj.



**tazobaktam** žádná ATB účinnost, jen  
ochrana

# Významné bakterie s častou produkcí $\beta$ - laktamáz

*Staphylococcus aureus* (80 –90%)

*Moraxella catarrhalis* (90 %)

*Haemophilus influenzae* (7-10 %)

*E.coli* –TEM 1,2 (30-50 %)

*Klebsiella spp.* (>95%)

# Amoxicilin + kys. klavulanová

---

1981 – Augmentin (Beecham → GSK);

**Poměr AMO/CLA není fixní:**

i.v. inf.	á 1,2 g	5:1
p.o. tbl	á 375 mg	2:1
	á 625 mg	4:1
	á 1 g	7:1

**CLA stačí v malém množství, NÚ**

maxDD: AMP 24 g, CLA 1,5 g; t.j. 16:1

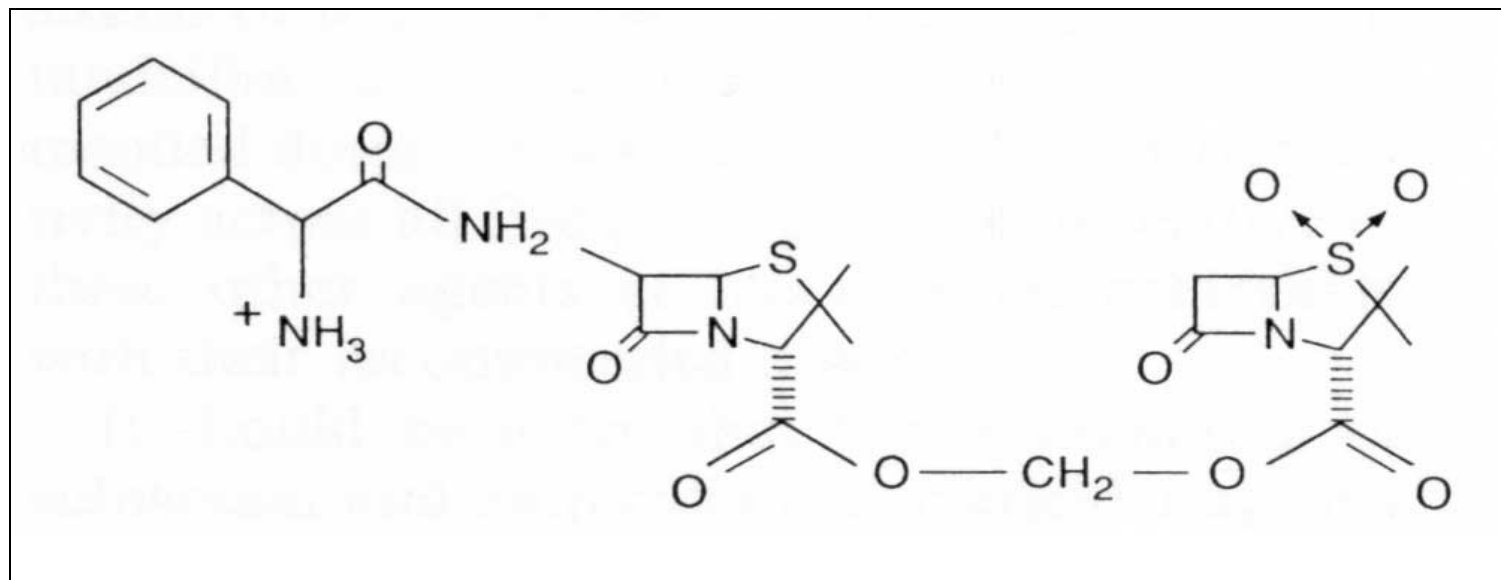
V současné době trend zvyšovat množství AMO při nezměněné dávce CLA (stačí i malá dávka pro ochranu AMO) – k Augmentinu se přidává Ampi

# Ampicilin + sulbaktam

1987 – Unasyn (Pfizer)

i.v.: 1,5 g, hmotn. poměr AMP/SLB je 2:1

p.o.: Ampicilin/sulbactam, tbl á 375 mg fixní poměr AMP 220mg : SLB 147 mg



# Režimy při orální léčbě

	<b>Dopor. režim</b>	<b>Dávka ATB</b>	<b>ATB/den</b>
<b>AMO</b> (referenční)	<b>3x 500 mg</b>	<b>3x 500 mg</b>	<b>1.500 mg</b>
<b>AMO/CLA</b>	<b>3x 375 mg</b>	<b>3x 250 mg</b>	<b>750 mg</b>
	<b>3x 625 mg</b>	<b>3x 500 mg</b>	<b>1.500 mg</b>
	<b>2x 1 g</b>	<b>2x 875 mg</b>	<b>1.750 mg</b>
<b>AMP/SLB</b>	<b>2x 375 mg</b>	<b>2x 250 mg</b>	<b>500 mg</b>
	<b>2x (2x 375)</b>	<b>2x 500 mg</b>	<b>1.000 mg</b>

# Doporučení k dávkování

---

## A) orální léčba

Denní terapeutická dávka orálních aminopenicilinů by měla být 2-3g/den u dospělých, 50-90mg/den u dětí)

### **AMO/CLA**

3x 625 mg	jen lehké infekce
4x 625 mg	compliance?(dodržení léčebného režimu)
2 x 1g	intermitentní režim
<b>3 x 1g</b>	<b>O.K. (2,5 g AMO)</b>

řešení: tbl. s řízeným uvolňováním

**AMP/SLB:** dávky 1,5 g ampicilinu/den je dosaženo až při režimu 3x 2 tbl.

# Doporučení k dávkování

---

## B) parenterální terapie

**AMP/SLB**: lag. 1,5g; **AMO/CLA**: lag. 1,2g

minim. á 8 hod, lépe á 6 hod.

max. dávka: **AMP/SLB 4x 3g (12g AMP/d)**

max. dávka: **AMO/CLA: 4x1,2 (4gAMO/d)**

Je možné přidat AMP:

4x (AM/INH + 2-3 g AMP)

→ celková dávka AMP 12-16 g/d



# Piperacilin/tazobactam (Tazocin)

Kombinace **PIP/TAZO** v poměru 8:1

Pouze v i.v. formě, per os se nevstřebává

Širokospeké spektrum G+ i G- i PSAE

Dobrý průnik do tkání, vazba na bílkoviny plasmy z 16-22%

Cmax: za 40-60 min po i.m.

interval podávání á 6-8 hod

vyluč. 80% močí, 20% žlučí

**Není odolný vůči ESBL ani MRSA a VRE!**

Indikace: závažné nemocniční infekce

# Závěr –peniciliny

V mezinárodním kontextu se ukazuje, že země s nízkou spotřebou antibiotik, **kteřé současně preferují používání základních penicilinů, a to zejména v primární péči, mají minimální problémy s antibiotickou rezistencí.** Trendy posledního desetiletí v České republice jsou však spíše opačné.....

# Základní peniciliny - indikace:

---

## **Konsensus používání antibiotik I.**

### **Penicilinová (betalaktamová) antibiotika.**

HOŽA J., JINDRÁK V., MAREŠOVÁ V., NYČ O., SECHSER T., SUCHOPÁR J., ŠVIHOVEC J., URBÁŠKOVÁ P.

*Subkomise pro antibiotickou politiku Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv  
ČLS JEP*

## **Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí primární péči.**

Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP  
Společnost všeobecného 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)

# Jiná betalaktamová antibiotika- **Karbapenemy**

Záložní antibiotika, spojují v sobě účinek penicilinů s účinkem širokospektrých cefalosporinů.

Pokrývají téměř celé spektrum bakterií.

Mají stejný mechanismus účinku jako peniciliny a cefalosporiny.

# Imipenem/cilastatin (Tienam)

první klinicky použitý karbapenem, využití imipenemu se ukázalo neúčinné, protože se v ledvinách odbourává enzymem dehydropeptidázou. Proto kombinace s cilastatinem (kompetitivní inhibitor dehydropeptidázy, neúčinný na bakterie). Poměr 1:1

spektrum účinku: **G+ i G- včetně kmenů ESBL a AMP C, i PSAE, anaeroby**. Neúčinný na MRSA, VRE některé druhy pseudomonád, a Clostridium difficile, mykoplasmata, chlamydie, legionely, mykobakterie

T<sub>1/2</sub> 1 hod, dávkování 0,5-1g 3-4x denně, max. 4g/den.

# Meropenem (Meropenem)

Stabilní vůči renální dehydropeptidáze, podobně široké spektrum jako Tienam, slabší účinek na G+, (stafylokoky a enterokoky), naopak na PSAE silněji

T<sub>1/2</sub> 1 hod, dávkování 1-2g 3-4x denně, max. 6g/den v i.v.infuzi

# Ertapenem (Invanz)

Má **delší T1/2 – 4 hodiny**, proto dávkování 1g 1-2x denně  
Spektrum účinku: podobné jako meropenem, ale **nepůsobí**  
**na pseudomonády** a jiné G- nefermentující bakterie (PSAE,  
STMA, BUCE, ACBA) a na **enterokoky**

# Farmakokinetika karbapenemů

Vylučování ledvinami: 70 – 80 %

Průnik do žluče 50 – 100 % sérové koncentrace

Průnik do kostní tkáně: 10 – 30 %

Průnik do mozkomíšního moku: údaje se liší, Meronem více než Tienam

**Karbapenemy záložní ATB pro závažné a nemocniční infekce**

! velmi dobře pronikají buněčnou stěnou G- bakterií a působí na transpeptidázy, účastníci se tvorby buněčné stěny. Nedochází k filamentaci ale k přímé konverzi G- ve sféroplasty či buňky ovoidního tvaru, takže **indikují nižší hladinu endotoxinu uvolněného bakteriolýzou**



# Indikace podle SUKL- Imipenem

- nitrobršní infekce
- infekce dolních cest dýchacích
- gynekologické infekce
- sepse
- infekce urogenitálního ústrojí
- **infekce kostí a kloubů**
- infekce kůže a měkkých tkání
- **endokarditida**
- polymikrobiální infekce

# Indikace podle SUKL- Meropenem

- infekce dolních cest dýchacích
- infekce močových cest včetně komplikovaných infekcí
- nitrobřišní infekce
- gynekologické infekce včetně poporodních infekcí
- infekce kůže a měkkých tkání
- septikémie
- meningitidy
- empirická léčba suspektních infekcí dospělých febrilních pacientů při neutropenii
- polymikrobiální infekce

# Indikace podle SUKL- Ertapenem

- intraabdominální infekce
- pneumonie získaná v komunitě
- akutní gynekologické infekce
- infekce kůže a měkkých tkání diabetické nohy

# 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 antigeně 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 event. 5 dní + Pendepon
- **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, kýčání, rinolálie
- **Vyšetření:** zobrazovací metody, mikrobiologie ze střední nosní etáže, FW, KO+dif., CRP
- **Dif.dg.:** alergie, nosní polypy, cizí těleso, nádory, neuralgie

**Patofyziologie sinusitidy**



# 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-štekavý 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

náhlý  
nad 40 C, třesavka  
produktivní  
charakteristický  
infiltrace – odpovídá  
fyzikálnímu nálezu

pozvolnější  
pod 40 C  
suchý, dráždivý  
nevýrazný  
rozsáhlejší

- FW
- leukocytóza
- diferenciální  
rozpočet

zvýšená  
nad 15000/mm<sup>3</sup>  
posun doleva

velmi zvýšená  
do 15000/mm<sup>3</sup>  
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>	<b>19,3</b>	<b>25,9</b>	<b>21,7</b>
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	7,5	2,0
<i>C. pneumoniae</i>	8,0	7,0	-
viry	<b>11,7</b>	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
<b>neznámé agens</b>	<b>49,8</b>	<b>43,8</b>	<b>41,5</b>

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

# Průnik antibiotik do plic

- a) ATB omezeně pronikající do plic:  $c_{\text{tkáně}} \approx 30-50 \% c_{\text{séra}}$   
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:  $c_{\text{tkáně}} \approx 50-100 \% c_{\text{séra}}$   
**tetracykliny, CMP**
- c) ATB transportovaná v leukocytech:  $c_{\text{tkáně}} > c_{\text{séra}}$   
Účinek závisí na leukocytární infiltraci  
**makrolidy**
- d) ATB se zvýšenou afinitou k plicní tkáni:  $c_{\text{tkáně}} > c_{\text{séra}}$   
↑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* ...