

Základy antimikrobiální terapie 10

Nitroimidazoly, anaerobní infekce Chirurgická profylaxe

5.5. 2015

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

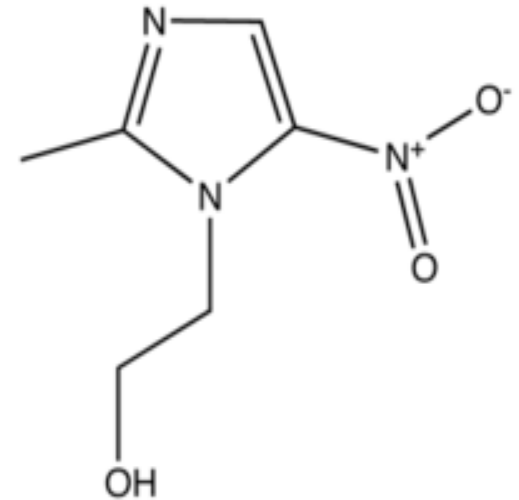
E) ATB poškozující buněčnou membránu

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 nitrofuranům.

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



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

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

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

β -laktamy špatný průnik, proto vysoké dávkování

MET, CMF výborný průnik ale NÚ

KLI dobrý průnik a intraleukocytární transport

NE: AMG, FQ, COL, COT, CTZ,

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 lymfogeně 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**

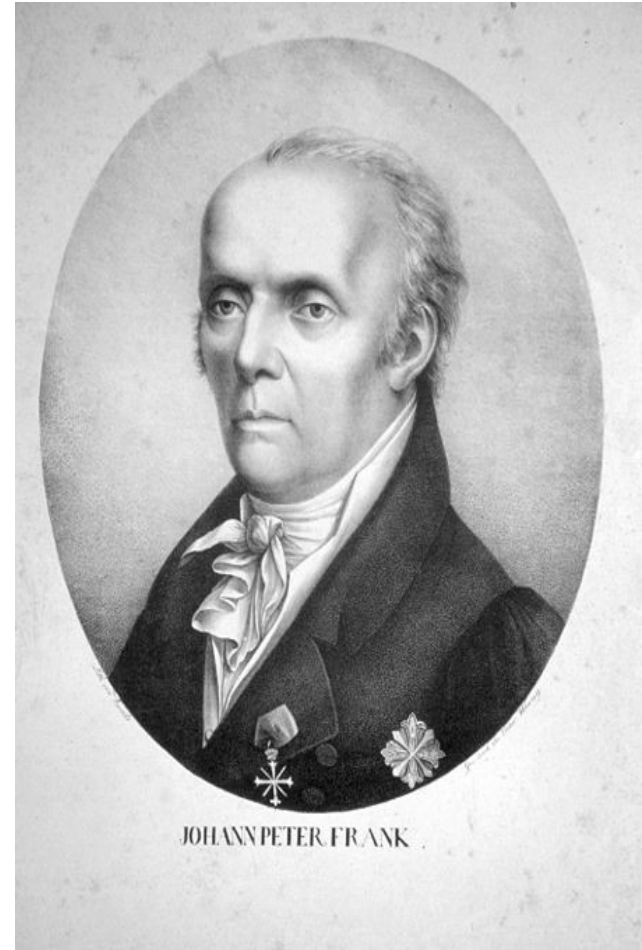
Terapie:

chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+
metronidazol, linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/
tazobaktam, karbapenemy, tigecyklin

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



Johann Peter Frank, Litografie od [Adolfa Friedricha Kunike](#), 1819

Role antibiotické profylaxe

- Snižuje riziko výskytu infekčních komplikací v operační ráně
- Jednoznačně ale nesnižuje u pacienta riziko jiných typů infekce
- Antibiotická profylaxe tvoří 20% celkové spotřeby antibiotik v nemocnicích
- Iracionalita v předepisování antibiotické profylaxe je přes 50%
- Jenom správně indikovaná, vhodně zvolená a adekvátně provedená profylaxe je opravdu efektivní ve snížení rizika infekce

Riziko infekce v místě chirurgického výkonu

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

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!

Antibiotická profylaxe - efektivita

Antibiotická profylaxe je efektní jen při striktním dodržování základních parametrů:

- vhodná **indikace** ve vztahu k příslušnému chirurgickému výkonu
- správná **volba** konkrétního antibiotika
- správné **načasování** první podané dávky antibiotika
- správná **dávka** konkrétního antibiotika dle hmotnosti pacienta
- adekvátní **délka** antibiotické profylaxe

Indikace antibiotické profylaxe

Rozdělení operačních ran (dle rozsahu bakteriální kontaminace v průběhu výkonu):

Čisté – riziko ranných infekcí na úrovni 1-2%

Kontaminované – rána silně kontaminována již před operací, riziko ranných infekcí je 50% a více

Čisté kontaminované – v průběhu operace je otevřen urogenitální, gastrointestinální nebo tracheobronchiální systém, riziko ranných infekcí je až 20%

Indikace antibiotické profylaxe

Čisté operační rány- antibiotická profylaxe **není indikována** (pouze při riziku velmi nebezpečných infekcí např. vaskulární výkony s použitím prostetického materiálu)

Kontaminované operační rány, kdy tkáně jsou již před výkonem v kontaktu s infekčním materiálem , potom už mluvíme o **terapeutickém podávání** antibiotik

Čisté kontaminované rány, kdy v průběhu operace může dojít nebo dojde ke kontaminaci infekčním agens – antibiotická **profylaxe je indikována**

Parametry pro vhodné antibiotikum v profylaxi - účinnost

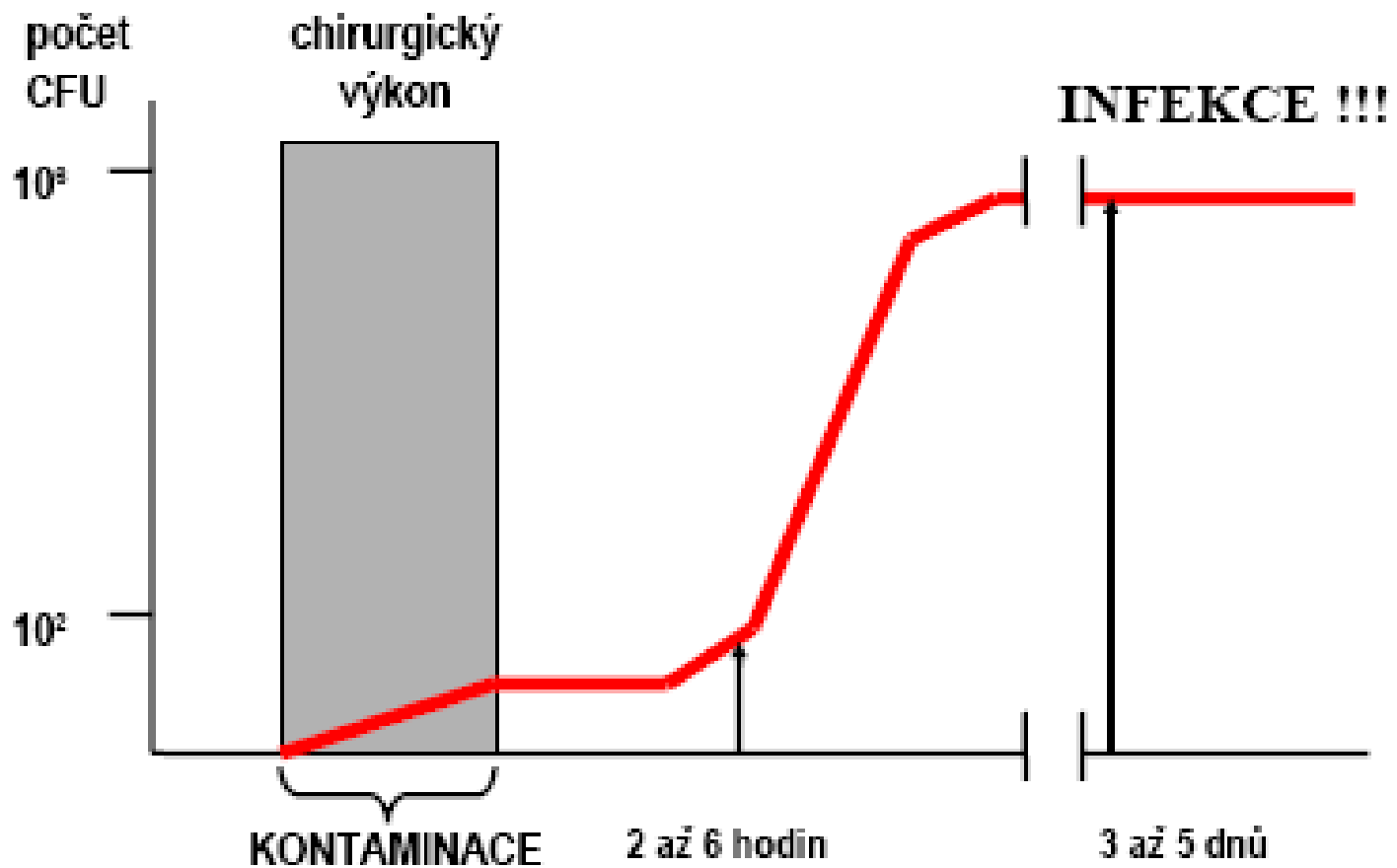
Dobry prunik do operovaných tkání

Účinnost na bakteriální spektrum pravděpodobně přítomné v operačním poli

- Znalost nejčastějších bakteriálních původců infekcí v daném místě, znalost pacientovy mikroflóry (**až 95% bakteriální kontaminace operačních ran je endogenní kontaminace**)
- Znalost lokální mikrobiologické situace na příslušném oddělení, tj případné nozokomiální kmeny (asi 5% případů tvoří exogenní zdroje)

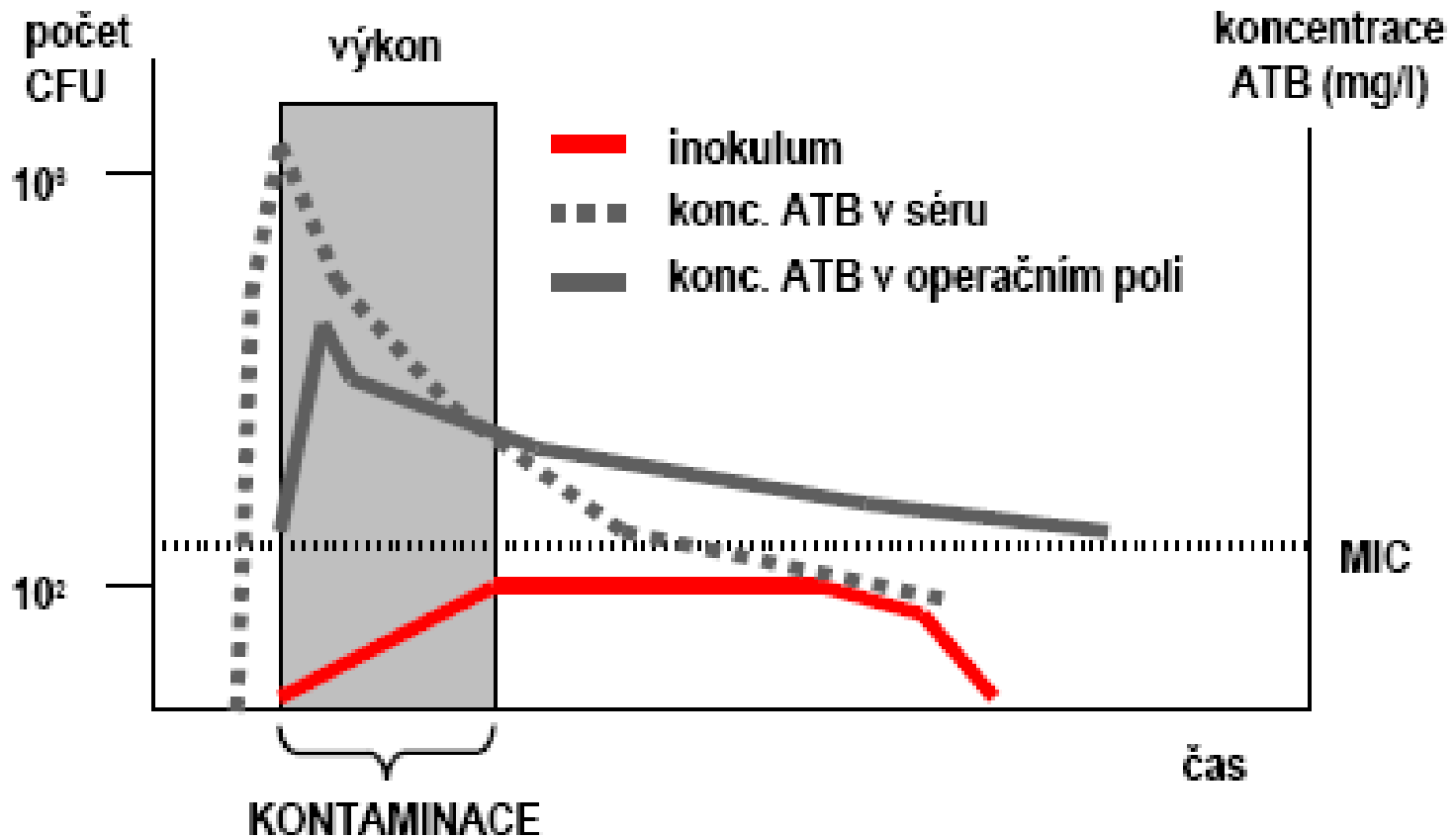


Časové parametry vzniku ICHV bez aplikace antibiotika



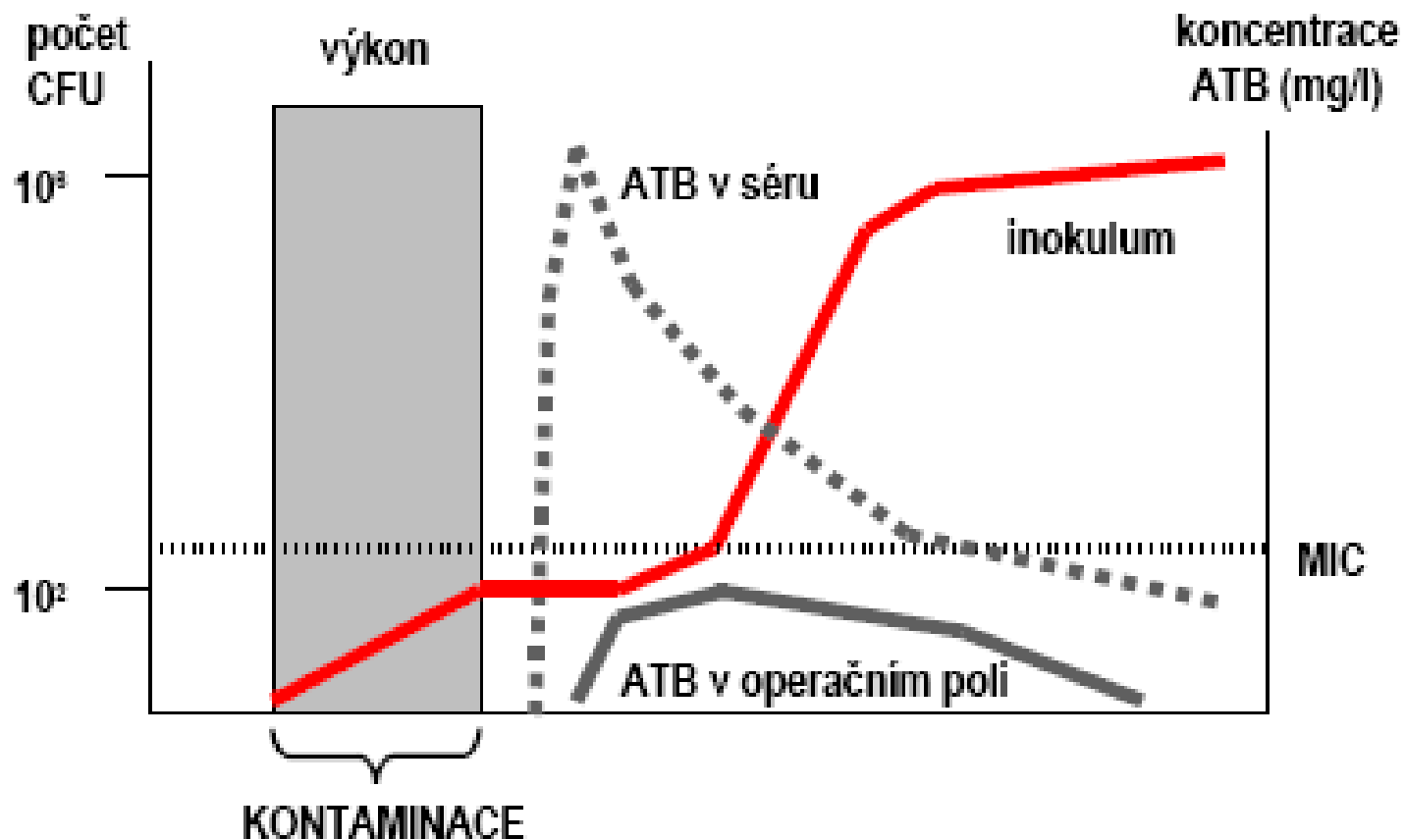


Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt předoperačního podání antibiotik





Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt pooperačního podání antibiotik



Parametry pro vhodné antibiotikum v profylaxi - dávka

Dávka podaného antibiotika musí odpovídat tělesné hmotnosti pacienta

Pozor na SPC!

Doporučená dávka v dětském věku se počítá na 1kg tělesné hmotnosti, ale u dospělých je jednotná dávka bez rozdílu váhy!

Parametry pro vhodné antibiotikum v profylaxi – délka profylaxe

Dnes se doporučuje **pouze jediná předoperační dávka** antibiotika

- současný přístup je ověřený metodami medicíny založené na důkazech u naprosté většiny indikací
- aplikace další dávky během operace jen v přesných indikacích

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

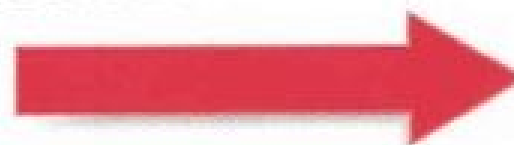
1. 1 hodina před anestézií
2. 1 až 2 dávky po výkonu

Aplikace ATB v úvodu anestézie

PROFYLAXE



DLOUHÁ



KRÁTKÁ



ULTRA KRÁTKÁ



ONE SHOT

Den

1 2 3 4 5

Podávání antibiotik profylakticky déle než 24 hod.

- Přináší vysoké riziko superinfekce
- Přináší řadu dalších negativních účinků
- Zvyšuje riziko selekce rezistentních kmenů
- Zvyšuje celkově vynaložené náklady

Nepřináší žádný další protektivní účinek!

Zásady racionální antibiotické profylaxe- shrnutí

- 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 3 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

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

Doporučený způsob profylaxe s ohledem na chirurgický výkon

<u>Chirurgický výkon</u>	<u>Infekční agens</u>	<u>Profylaxe</u>
Traumatologie Ortopedie Cévní CH Hrudní CH jícen plíce, mediastinum	klostridia, stafylokoky stafylokoky stafylokoky smíš. aer.i anaer. flora	PEN,OXA, CEF I,Avrazor OXA,CEF I. OXA, CEF I. AMC/AMS, CEF II.
Koronární bypass, náhrada chlopně, ostatní kardioch.výkony na Pacemaker implantace:	ot.hrudníku: stafylokoky, korynebakterie	dtto dtto CEF I. CEF II.
Abdominální CH		
gastroduod. hepatobil. apendektomie kolorektální	smíš. aer. i anaer. flora dtto dtto převážně anaerobní flora	AMC/AMS,CEFII.,Avrazor dtto, dtto, 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 120kg
- 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	5mg/kg
Ciprofloxacin	400 mg do 90 kg 600 mg nad 90 kg

Závěr

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)