

# **Základy antimikrobiální terapie 9**

**Sulfonamidy, nitrofurantoin, kolistin,  
nitroimidazoly**

**Infekce močových cest  
Anaerobní infekce  
Chirurgická profylaxe**

**Renata Tejkalová**

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

**22. 5. 2018**

# 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

sulfonamidy

trimetoprim

- nitroimidazoly

nitrofurantoin

E) ATB poškozující buněčnou membránu

kolistin

# Sulfonamidy

Nejstarší antimikrobiální látky (*Domagk* 1932 objevil při syntéze nových azobarviv připravil červené barvivo - sulfonamido- chrysoidin- **Prontosil rubrum**)

Domagk zjistil při studiu antibakteriální účinnosti azobarviv in vivo, že tento přípravek uzdravil myši po podání letální dávky hemolytických streptokoků. Proto jej s úspěchem použil u lidí s erysipelem a výsledky publikoval. Za svůj objev se stal Domagk nositelem Nobelovy ceny v r. 1939.

Při zkoušce samotného chrysoidinu a sulfonamidu se zjistilo, že účinný byl pouze samotný sulfonamid, **Prontosil album** (Dipron).

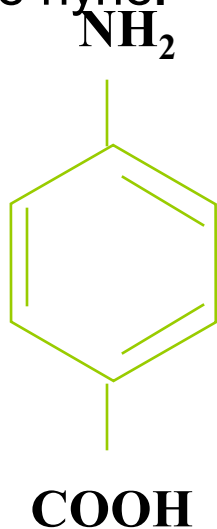
Vyrobena řada derivátů, **poprvé v historii disponovala medicína širokospektrým a netoxickým chemoterapeutikem**, ale právě rychlý rozvoj zkřížené rezistence omezil značně terapeutické možnosti sulfonamidů.

Renezance se dočkaly až v r . **1957 kombinace s pyrimidiny (trimetoprim)**.

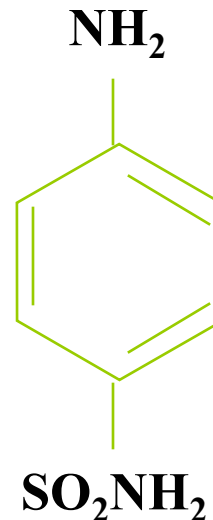
# PRINCIP ÚČINKU SULFONAMIDŮ

Sulfonamidy vstupují do počátku syntézy kyseliny listové a tím v konečném dopadu **blokují syntézu nukleových kyselin – inhibice syntézy kyseliny listové.**

Sulfonamidy při tvorbě dýchacího kofermentu - kyseliny listové - nahrazují jako nepravý substrát kyselinu para-aminobenzoovou a tím zastavují růst citlivých mikrobů. Bakterie vlastně včleňují sulfonamidy jako falešný kofaktor místo kys. p-aminobenzoové. Tím je znemožněna další syntéza, biologická reakce se zastaví a bakterie hyne.



kyselina  
para-aminobenzoová



sulfonamid

# TŘÍDĚNÍ SULFONAMIDŮ

Pro všeobecné  
použití

Sulfathiazol  
Sulfadiazin  
Sulfadimidin

Vysoce rozpustné  
(pro uroinfekce)

Sulfafurazol

Málo rozpustné  
(při průjmech)

Sulfaguanidin  
Sulfasuccidin  
Ftalylsulfathiazol

Dlouhodobě působící

Sulfametoxazol  
Sulfadimetoxin  
Sulfametoxidiazin

Pro speciální účely

Marfanil (lokálně)  
Sulfasalazin

# Praktické použití sulfonamidů

Původně citlivé byly streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomycey, nokardie .

Středně citlivá řada gramnegativních bakterií i stafylokoky. Časté indikování vedlo k rychlému narůstání rezistence, nejprve gonokoků, později prakticky u všech dříve dobře citlivých druhů, takže se **v současné době samotné sulfonamidy nepoužívají.**

**Sulfadiazin a Sulfadoxin** jsou v kombinaci s **Pyrimetaminem** stále používány při terapii **malárie, toxoplasmózy a nokardiózy.**

Dosud stále úspěšná je synergická kombinace

**Sulfametoxazolu s Trimetoprimem v poměru 5:1 – Co-trimoxazol.**

# TRIMETHOPRIM - všeobecné údaje

**Pyrimidinové chemoterapeutikum** připravené v laboratořích firmy Wellcome (nyní GSK) v **roce 1961**

Špatně rozpustný, velmi hořký, rychle se vstřebává ze střeva, vazba na bílkoviny séra kolem 40%, vylučuje se močí v 90%, volný metabolisme v játrech kolem 10%. **Blokuje tvorbu buněčné kys. listové** inhibicí dihydrofosfátreduktázy, působení je **bakteriostatické**

**Triprim** : - tbl 150 mg 2x denně, max 600mg denně. Především v léčbě a profylaxi IMC

- injekční forma ve formě laktátu je u nás nedostupná. Působí na široké spektrum **G + i G- mikrobů**, vedle toho i na rody **Naegleria, Plasmodium, Toxoplasma, Pneumocystis carinii** zvláště v kombinaci s některými sulfonamidy

# Co-trimoxazol

Kombinace trimetoprimu se sulfametoxazolem v poměru 1 : 5 byla 1969 připravena v laboratořích Welcome (nyní GSK). Obě tyto látky inhibují dva následné kroky při bakteriální syntéze kys. listové

Účinnost je synergická, působí až 10x účinněji než jednotlivé komponenty, účinek každé z nich je bakteriostatický, ale **výsledek je baktericidní**



# Co-trimoxazol

Kombinované chemoterapeutikum se širokým spektrem

Citlivé : Streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomycety, nokardie, Toxoplasma gondii, Pneumocystis jiroveci, Plasmodium spp., některé g- bakterie (E. coli, proteus, klebsiela, hemofilus)

Rezistentní : enterokoky, pseudomonády, anaeroby, chlamydie, mykoplasmata, Mycobacterium tuberculosis

Per os- téměř úplná absorpce

T<sub>1/2</sub> 12 hod

Výborná distribuce do tkání, vysoké koncentrace v plicích, ledvinách, proniká do nitrooční tekutiny, žluči, prostatického sekretu, bronchiálního sekretu, do likvoru

Vazba na bílkoviny 45%

Indikace: lék volby u IMC, prostatitidy, pneumocystové pneumonie, a toxoplasmózy, alternativa u bronchitidy, sinusitidy, enteritidy,

# Co-trimoxazol

Různé firemní názvy:

Biseptol, Bismoral, Cotrimoxazol, Primotren,  
Sumetrolim

Dávkování:

480mg tbl. i inj.

Obvykle 960 2x denně, max. 6 ampulí nebo tablet denně

# TOXICITA SULFONAMIDŮ

- alergie 1-3% (horečka, exantém, konjunktivitida, fotosenzibilizace kůže...)
  - závažné stavy- vyrážky s horečkou, až sy.Stevens-Johnsonův, nebo epidermolysis toxica (Lyellův sy) který v 25% končí letálně. Častěji k předávkování dochází po dlouhodobě působících sulfonamidech (nemocní AIDS).
  - poškození ledvin – usazování krystalků sulf.v ledvinách
  - GIT obtíže, nevolnost, zvracení
  - poruchy krvetvorby – agranulocytóza, aplastická anemie
- Pozor na kombinace s jinými léky!

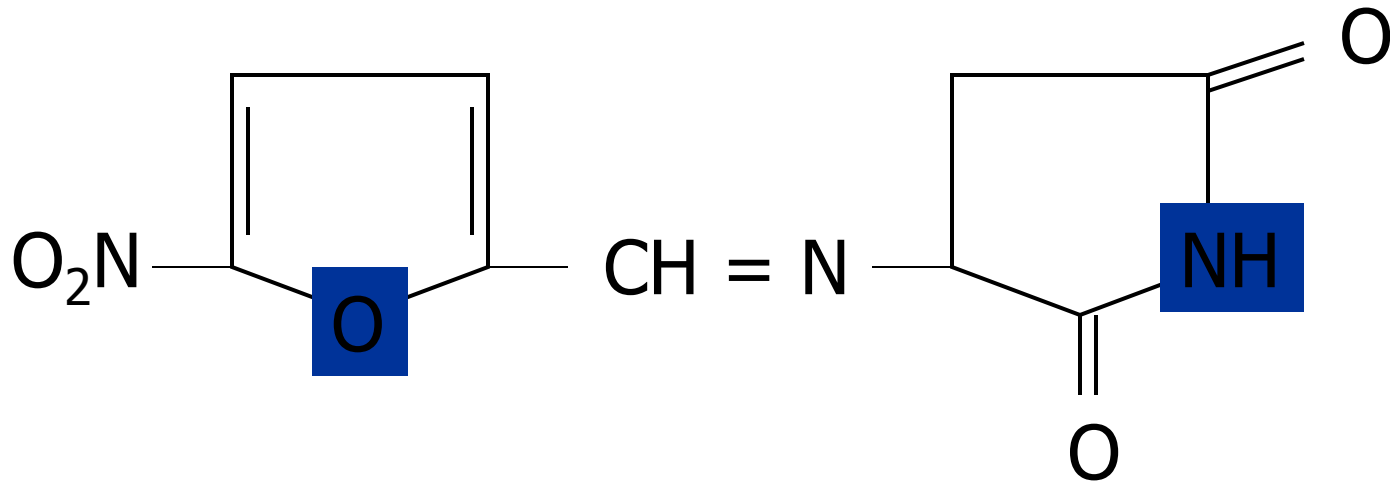
## Co-trimoxazol -závěr:

- infekce močových cest
- průjmová onemocnění
- tyfus, paratyfus
- lehčí pneumokokové a stafylokokové infekce
- pneumocystová pneumonie  
(vč. profylaxe u HIV/AIDS)

# Nitrofurany

- Baktericidní přípravky, užívané především v profylaxi a léčbě močových a gynekologických infekcí
- Mechanismus účinku spočívá v nespecifické inhibici bakteriálních enzymů
- Vznik rezistence vzácný

# Nitrofurantoin



# Nitrofurantoin

farmakokinetika:

absorbce v tenkém střevu cca 40-50%

- vyšší při podání s jídlem

- rychlá metabolizace ve tkáních,

  - rychlé vylučování

    - $t_{1/2} = 30$  min

    - vyšší hladiny ve žluči a v mléce

vylučování ledvinami

cca 40% v nezměněné formě

Vzhledem k rychlé eliminaci ledvinami je dosahováno terapeutických koncentrací jen v moči, nikoli v ostatních tkáních

# Nitrofurantoin

Mechanismus účinku:

inhibice bakteriálních enzymů zajišťujících metabolismus cukrů.

Baktericidní účinek, rezistence vzácná

Spektrum účinku:

citlivé: E.coli, Citrobater/Salmonella, E.faecalis,  
stafylokoky, streptokoky, Bacteroides, Neisseria gonorrhoeae

intermed: Enterobacter/Klebsiella, E. faecium

rezist.: Proteus/Providencia/Morganella,  
Pseudomonas, Acinetobacter

Některé nitrofurany působí na Candida albicans, Giargia intestinalis a  
Trichomonas vaginalis



# Nitrofurantoin- nežádoucí účinky

- GIT obtíže
- kožní alerg. projevy: cca 1 %
- postižení plic (akutní- plicní edém, dušnost, kašel- nitrofurantoinová pneumonie, chronická- intersticiální pneumonie a fibróza)
- poruchy jaterní funkce
- periferní polyneuropatie
- hemolytické krize, agranulocytóza, megaloblastická anemie
- autoimunitní reakce
- kancerogenní potenciál, teratogenita nezjištěna

# Nitrofurantoin

použití:

**Infekce dolních cest močových**

**Profylaxe IMC** (dlouhodobě, při katétrizaci, postkoitálně)

- *E. coli*, enterokoky, *S. saprophyticus*
- nižší dávkování ⇒ málo NÚ
- vzácně vývoj rezistence
- obtížně nahraditelný !!

Lokálně: vagin. tbl, pasta a zásyp

Dávkování: 100 mg tbl. 3-4x denně, profylaxe 1 tbl večer na noc.

# Nifuratel (Macmiror)

- Podobné, ale širší spektrum (včetně kandidy a trichoomonády)
- Užití: per os i vaginálně
- Obvyklá dávka 600-1200 mg denně, ve 2-3 dávkách, možno kombinovat s lokální aplikací masti

# Antibiotika-rozdělení

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny  
(peptidoglykanu)
  - beta-laktamy
  - glykopeptidy
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
  - (fluoro)chinolony
  - rifampicin
- C) ATB inhibující proteosyntézu
  - makrolidy (+ azalidy + ketolidy )
  - linkosamidy
  - tetracykliny
  - chloramfenikol
  - oxazolidinony
  - + aminoglykosidy
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) **ATB poškozující buněčnou membránu**
  - kolistin**

# Polymyxiny

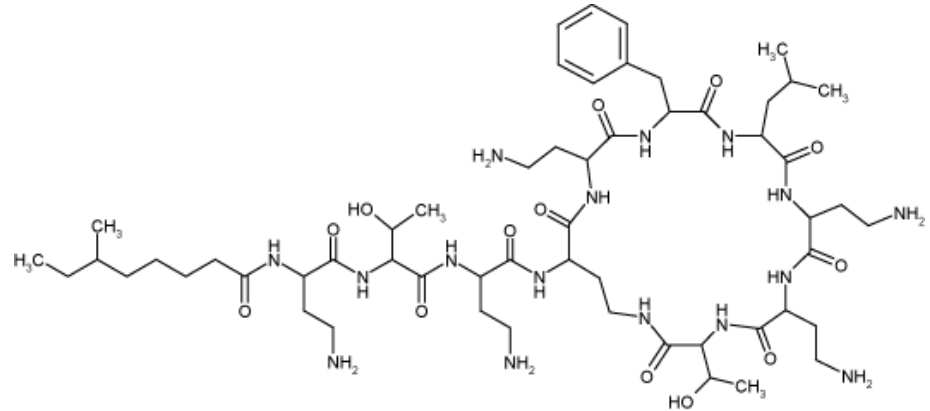
- **Polymyxin B** izolován 1947 z kmene *Bacillus polymyxa*
- Polymyxin E **Kolistin** (kolistin sulfát, kolistin methansulfát) - v léčbě od 50.let
- Bazické cyklické polypeptidy, nejsou příbuzné s jinými ATB
- Vzhledem k toxicitě, špatné snášenlivosti a velmi špatné difuzi do tkání se polymyxin B užívá pouze lokálně
- Celkově pouze **Kolistin**

# Polymyxiny

Produkty *Paenibacillus polymyxa*,  
dříve *Bacillus polymyxa*.

## Polymyxin B

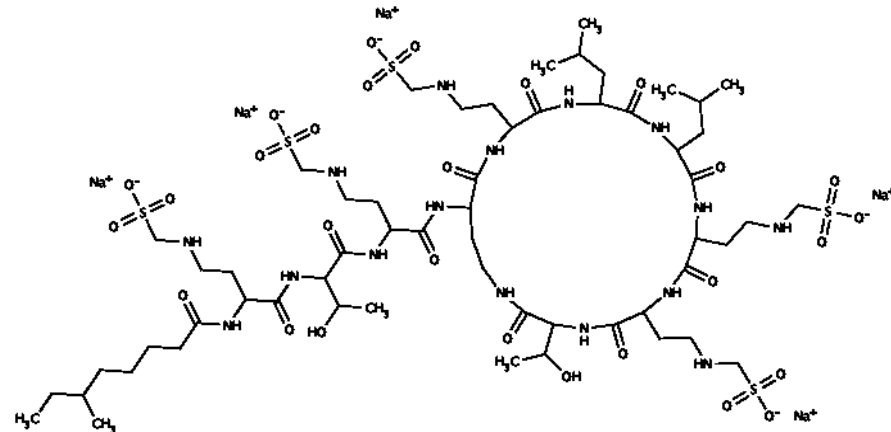
účinnější, toxičtější  
(→ lokální léčba)



## Kolistin (polymyxin E)

používán v i.v. infuzích,  
inhalačně, i lokálně

Spektrum: G-, aerobně rostoucí:  
enterobakterie  
pseudomonády  
acinetobaktery



# Polymyxiny

**Mechanismus účinku:** dezintegrace bakteriální stěny i buněčné membrány → rychlé usmrcení

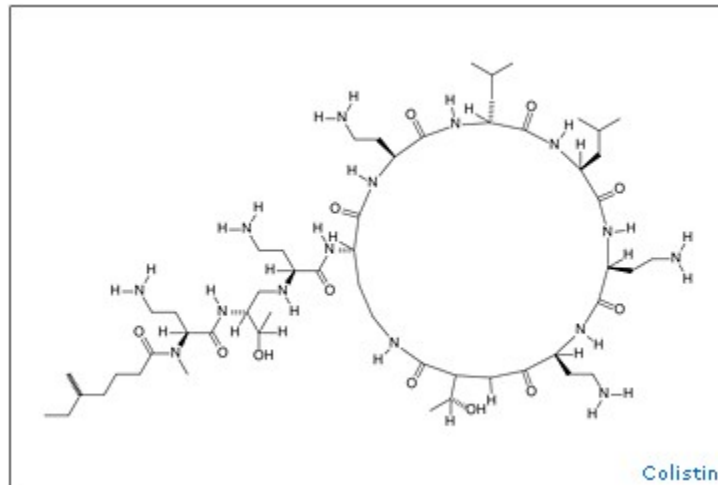
**Farmakokinetika:** hydrofilní molekula  
velmi omezený průnik přes přirozené bariéry →  
špatné vstřebávání z GIT → žádný průnik  
do buněk a na povrch sliznic → vylučování ledvinami

**Toxicita:** schopnost poškodit eukaryotní buňky  
poškození zejména ledvin (nephrotoxicita)

**Využití:** objeveny ve 40. letech, zatraceny v 80. letech, znovu zavedeny kvůli rezistencím

**Kolistin:** poslední ATB u MDX kmenů G-!

# Kolistin





# Kolistin - mechanismus účinku, spektrum účinku

- narušení **funkce cytoplasmatické membrány** narušením funkce fosfolipidů. Působí na bakterie vyskytující se extracelulárně
- **baktericidní účinek** jak na klidové tak na množící se bakterie
- spektrum účinku: **výlučně G- včetně pseudomonád**
- nevstřebává se z GIT, proto pouze i.v.
- **špatný průnik přes biologické bariéry** (hematolymphatickou a hematoencefalickou bariéru), do žluči, kostí, tkání...
- Po opakovaných dávkách dochází ke kumulaci

# Rezistence

Vzniká jen zvolna, vznik v průběhu terapie je vzácný, přirozená i získaná

## Přirozeně rezistentní:

- *Proteus* spp., *Providencia* spp.
- *B. cepacia*
- *Serratia* spp.
- *Brucella* spp.
- Gram pozitivní bakterie
- Gram negativní koky
- Anaeroby

# Vedlejší účinky

Pravděpodobnost výskytu nežádoucích příhod může souviset s věkem, funkcí ledvin a stavem pacienta

nefrotoxicita (reverzibilní)

neurotoxicita až u 27% pacientů s CF (reverzibilní)

neuromuskulární blokáda

alergie

Pozor na kombinace s AG, vanko, diuretiky

# Dávkování kolistinu

Dávka je stanovena podle závažnosti a typu infekce a podle věku, hmotnosti a renálních funkcí pacienta

Obvykle 1,5- 2 MIU 3x denně, 6 MIU denně, (těžké pseudomonádové infekce dnes až 9-12 MIU)

Hlavní způsob aplikace i.v. , možnost i.m., intraventrikulárně, inhalačně, někdy lokálně

**Indikace: sepse, pneumonie, VAP, IMC vyvolané rezist. kmeny**

# Infekce močových cest (IMC)

- v komunitě po respiračních infekcích jsou druhé nejčastější
- v nemocnicích jsou nejčastější nosokomiální infekce vyskytující se především v souvislosti s katetrizací močových cest

Rezultují se z přítomnosti infekčních agens v moči, z jejich pomnožování v jednom či více orgánech močového traktu s rizikem možného pronikání do tkání, jejich okolí a do krve

# Močové cesty: Fyziologická situace

U mladších lidí v močových cestách nejsou žádné mikroby. Jen při zevním ústí močové trubice se mohou nacházet mikroby z vulvy či předkožkového vaku

U starších lidí se po zánětech často vytvoří rovnováha v podobě asymptomatické bakteriurie (ABU) – kolonizace močových cest, většinou mikroby ze střeva. Tyto mikroby se chovají jako běžná flóra.

# Vznik močových infekcí

Většina močových infekcí vzniká postupem mikroba proti proudu moče, často v důsledku oslabení tohoto proudu (oslabené pánevní dno u žen, hyperplazie prostaty u mužů). Infekce může proti proudu moče pokračovat → pyelonefritida

U těchto infekcí jsou typičtí původci pocházející ze střeva, případně z vaginy či z kůže

Některé infekce ledvin vznikají hematogenní cestou (napadená ledvinná tkáň), resp. jsou ledviny součástí celkové infekce, postihující celý organismus

Komunitní a nosokomiální IMC jsou většinou bakteriálního původu, prakticky vždy z endogenní flóry jedince.

V případě nosokomiálních močových infekcí se vedle endogenní flóry uplatňuje exogenní flóra prostředí, přenášená rukama personálu, popřípadě vzácně z kontaminovaných roztoků nebo pomůcek

# Laboratorní diagnostika IMC

## základní vyšetření

- vyšetření moči biochemické a mikroskopické (pyurie, hematurie, močový sediment, nitrity)
- biochemické a hematologické vyšetření krve  
(KO - krevní obraz, FW - sedimentace erytrocytů, CRP - C<sub>3</sub> - reaktivní protein, S<sub>CT</sub> - kreatinin v séru, aj.)
- mikrobiologické vyšetření moči

## hemokultivace

odběr hemokultur u infekcí s celkovou alterací - akutní pyelonefritidy, chronické pyelonefritidy s akutní exacerbací, renální absces



# Mikrobiologická diagnostika IMC

## Bakteriologická diagnostika

kultivační vyšetření moči se stanovením **kvantitativní bakteriurie**

**indikace:** infekce horních a dolních močových cest

**cíle vyšetření:**

- průkaz kultivovatelných původců IMC u osob se symptomy nebo u osob asymptomatických, se stanovením kvantitativní koncentrace bakterií v moči
- vyloučení kontaminující mikroflóry
- stanovení testu citlivosti k antimikrobním preparátům
- kontrola úspěšnosti léčby.

**principem:** je základní kultivační vyšetření na pevných půdách bez pomnožení v tekutých

# Zásady odběru, skladování a transportu vzorků

**Odběr vzorku před zahájením léčby antimikrobními preparáty**, nejlépe ráno (k vyloučení či potvrzení asymptomatické bakteriurie musí být vzorek vyšetřen nejméně dvakrát po 24 hodinách).

## Vzorky dle způsobu odběru

- ze **středního proudu moči** spontánně vymočené (opláchnutí uretrálního ústí fyziologickým roztokem nebo peroxidem vodíku 2%)
- získané **katetrizací** močového měchýře **jednorázově**  
tzv. in and out katetrizace
- získané z uzavřeného systému **permanentního katetru**
- získané sběrem do **adhezivních sáčků** u dětí
- získané **suprapubickou aspirací** moči z močového měchýře přes břišní stěnu
- získané v souvislosti s **chirurgickými výkony** na močových cestách

# Uchovávání a transport vzorku do laboratoře

- zpracování nejpozději do dvou hodin po odběru
- transport v uzavřené sterilní nádobce
- jsou-li transport a laboratorní zpracování opožděny, musí být vzorek skladován a transportován ve 4° C, maximálně však 24 hod.
- nedodržení podmínek skladování a transportu výrazně snižuje výtěžnost vyšetření

# **Časové parametry a dostupnost vyšetření.**

Základní kultivační vyšetření probíhá 24 hod., hodnocení kultivace je možné za 18 - 24 hod.

Vyšetření citlivosti k antimikrobním preparátům, popř. biochemická identifikace bakteriálního kmene vyžaduje dalších 18 - 24 hod.

# Bakterie na půdě urichrom



# Dokumentace

Průvodní list k materiálu:

- identifikace pacienta (jméno, pohlaví, rodné číslo)
- diagnosa, důvodná pro identifikaci požadovaného vyšetření
- popř. jiné klinicky závažné údaje vztahující se k vyšetření
- terapie antibiotiky
- způsob odběru vzorku, datum a čas odběru
- identifikace lékaře a pracoviště

# Interpretace kvantity ve vzorku moči spontánně vymočené

(kriteria dle Edwarda H. Kasse, 1956)

- patogen  $10^5$  a více v 1 ml moči (100.000 bakterií a více) je signifikantní bakteriurie
- patogen  $10^4$  v 1 ml moči je ještě fyziologické množství u žen, suspektní u mužů, malých dětí, v graviditě, při riziku pyelonefritidy a abscesu ledviny
- četná bakteriální flóra, tj. výskyt více než dvou druhů bakteriálních agens v kvantitě  $10^5$  a více v 1 ml moči (není validním výsledkem) ve vzorku moči získané jednorázovou katetrizací
- patogen méně než  $10^3$  v 1 ml moči není signifikantní bakteriurie

# Etiologie IMC

bakterie běžné

*Escherichia coli*

v 90 % vyvolavatel akutních nekomplikovaných, méně často vyvolavatel komplikovaných a nosokomiálních IMC (40%)

*Proteus sp. Klebsiella sp.*

*Enterobacter sp.*

*Serratia sp.*

*Pseudomonas sp.*

*Enterococcus sp.*

v 5 % vyvolavatelé převážně rekurentních komplikovaných komunitních i nosokomiálních IMC včetně urosepsí, často spojených s celou řadou strukturálních a funkčních abnormalit močových cest, popř. s instrumentálními a katetrizačními výkony v močových cestách



## bakterie méně obvyklé až vzácné

- **Staphylococcus saprophyticus**

vyvolavatel akutních cystitid u mladých žen, sex. aktivních významný patogen

- **ostatní koaguláza negativní stafylokoky**

častá kontaminanta z perineální flóry. Vzácně původce při strukturálních abnormalitách, často v moči u dlouhodobě katetrizovaných.

- **Str. agalactiae**

převážně se jedná o kontaminaci moči z poševní mikroflóry

- **Corynebacterium urealyticum**

vyvolavatel nosokomiálních infekcí akutních i chronických

- **Staphylococcus aureus** převážně hematogenně (renální absces), ascendentně v souvislosti s instrumentálními výkony
- **Salmonella sp.** hematogenně v průběhu onemocnění septického charakteru
- **anaerobní bakterie** vzácně s patologickými procesy v orgánech močového traktu (tumory), popř. v jejich okolí.
- **Mycobacterium tuberculosis** nejčastější extrapulmonální forma TBC z hematogenní disseminace.

# Zásady léčby IMC

Doporučené postupy

(vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR)

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

dříve: ATB 10-14 dní

nyní: krátkodobá, racionální, účinná ,vyššími dávkami

U nekomplikovaných IMC dolních cest u mladších žen možné jednorázové podání. Selhání této terapie může být způsobeno skrytým postižením ledvin.

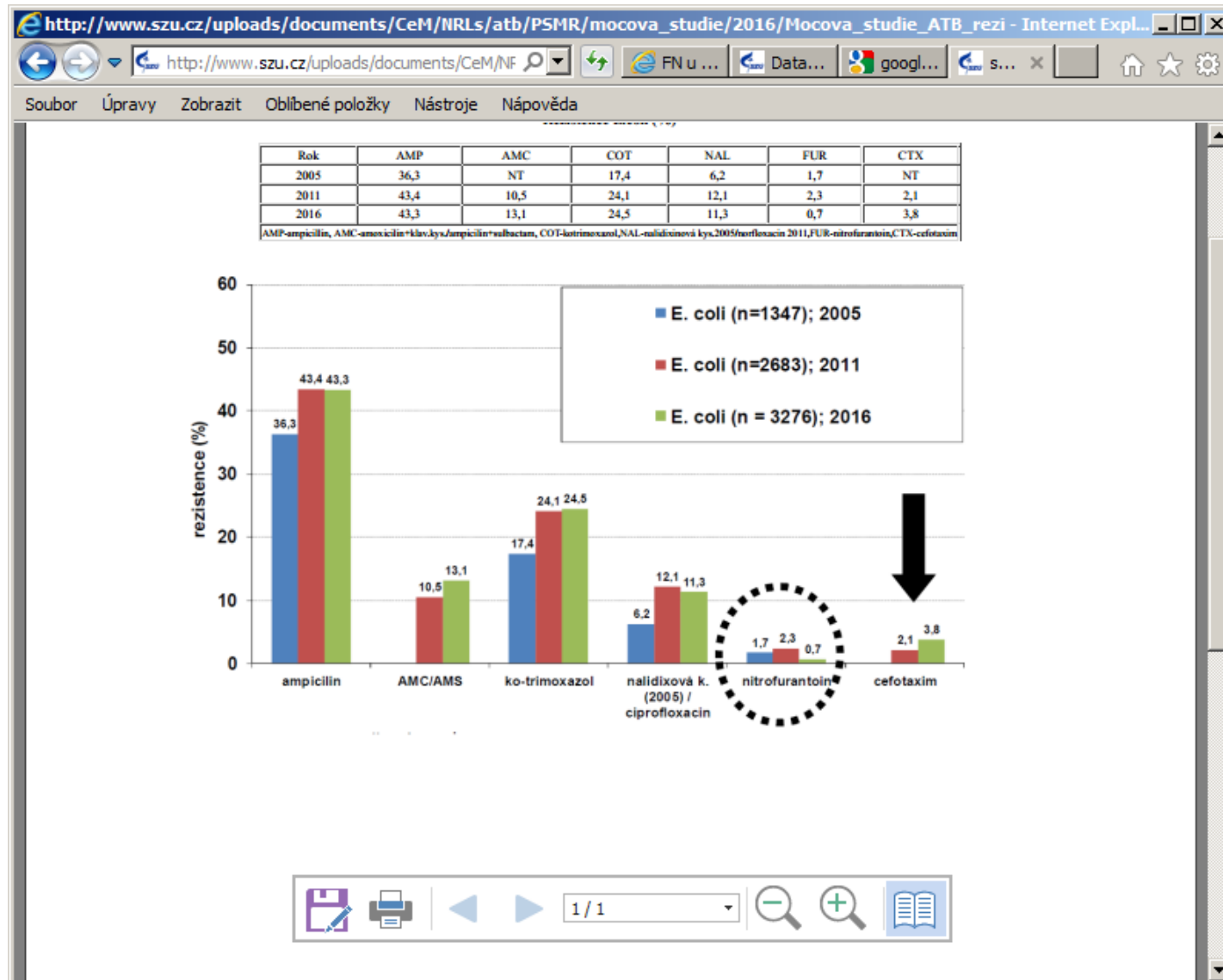
Jednorázová léčba není vhodná při:

- obstrukci močových cest
- po nedávné urologické operaci
- při známkách pyelonefritidy

V minulosti doporučovaná 10-14 denní léčba chronické pyelonefritidy a IMC u mužů je nedostatečně dlouhá. Léčba by měla trvat 1-2 měsíce.

# Močová studie ATB rezistence 2016 -výsledky

## Rezistence E.coli (%)



# Akutní IMC

**Většinou empirická léčba** - anamnéza, (rezistentní kmeny zcela vyjímečně. Lék. volby byl kotrimoxazol, nyní **aminopeniciliny, furantoin**. Po výsledcích bakteriologie lze upravit terapii. Vždy nutná kontrola po 48 hod., 5 dnech, 10 dnech.

# Pyelonefritida

- Akutní často mechanické příčiny (odstranit). Mírný průběh lze léčit stejně jako akutní IMC, (kotrimoxazol, **amoxicilin, potencované aminopeniciliny, cef. 2 gen., fluorochinolony**). Komplikovaná onemocnění a pyelonefritida po urologické operaci léčba **cefalosporiny 3. gen. nebo protipseudomonádové peniciliny či karbapenemy, někdy v kombinaci s AG**
- Chronická - recidivující pyelonefritida, chronické IMC z obstrukce a sekundárně infikovaná intersticiální nefritida z jiné příčiny. Při terapii vždy nutno vycházet z výsledků mikrobiologického vyšetření. Na místě je dlouhodobá terapie. U chroniků se doporučuje dlouhodobé podávání malých dávek ATB (kotrimoxazol, furantoin, cefalexin).

## Uretritida

původci: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vag.* aj. Léčba dlouhodobější, adekvátním ATB.

## Prostatitida

Často spojena s cystitidou, uretritidou. Cílená léčba není možná, původce se obtížně prokazuje (prostatický sekret po masáži). Lék volby je **kotrimoxazol**, (proniká do prostaty), dále **fluorochinolony**, **ceftriaxon**, **doxycyklin**.

## Epididymitida

u mladých často inf. přenášené pohlavní cestou (kapavka, chlamydie, mykoplazmata), u starších ve spojitosti s prostatitidou. Léčba jako u prostatitidy (**doxycyklin**, **fluorochinolony**, **kotrimoxazol**, **ceftriaxon**).

# Kritéria úspěšné léčby

- sterilní moč do 24-48 hod. po zahájení ATB terapie  
vymizení leukocytů, pokles horečky, ústup dysurických obtíží
- normalizace počtu leukocytů, návrat hodnot FW a močoviny v krvi
- přetrvávající bakteriurie v moči získané punkcí nebo katetrizací je známkou selhání terapie.
- akutní pyelonefritidu je možno považovat za vyléčenou při dosažení trvalých negativních kultivačních nálezů po dobu 2 týdnů od skončení léčby.

# Příčiny selhání ATB léčby

- smíšené infekce
- změna původce
- vznik sekundární rezistence
- mechanické příčiny (obstrukce, anatomické abnormality)
- prostatitida
- chybná diagnóza
- nedostatečná léčba



# Fosfomicin trometamol

poprvé popsán ve Španělsku jako produkt bakterie *Streptomyces* v roce 1969

řazen podle své chemické struktury mezi tzv. fosfonová antibiotika, kam byly kromě něho řazeny ještě dvě látky – fosmidomycin a alafosfalin, které však nedošly klinického využití

širokospektré baktericidní antibiotikum s účinkem na bakteriální stěnu (ireverzibilní blokáda tvorby peptidoglykanu bakteriální stěny)

velmi účinné na běžné urogenitální patogeny, včetně gram pozitivních koků, ale zachovává si účinnost i u bakterií s produkcí širokospektrých betalaktamáz

z velké části vylučován v téměř nezměněné formě glomerulární filtrací do moči a pro své farmakokinetické vlastnosti, zejména vysokou a dlouhodobou dostupnost antibiotika v moči (minimálně po 30–40 hodin po podání) byl používán dříve zejména v terapii močových infekcí

V ČR registrace ve formě **granulátu pro přípravu perorálního roztoku**.  
Podání **v jedné dávce** pro terapii komunitních nekomplikovaných uroinfekcí

Neprokázala se doposud **žádná zkřížená rezistence** s jinými antibiotiky, což je dáno jeho značně rozdílnou chemickou strukturou v porovnání s ostatními antibiotiky

Pozor! Naprostá většina nekomplikovaných močových infekcí komunitního charakteru je způsobena kmeny *Escherichia coli*, které si zachovávají velmi dobrou citlivost k nitrofurantoinu a měly by být tímto antibiotikem také empiricky léčeny.

**Fosfomycin trometamol by měl být vyčleněn na terapii kmenů, které jsou prokazatelně k nitrofurantoinu necitlivé a zejména pak na kmeny bakterií s produkcí betalaktamáz.**

# Závěr

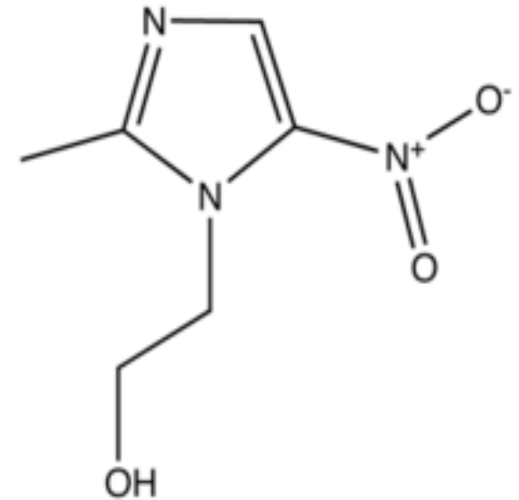
- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči (vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR) <http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>
- Terapie IMC: **furantoin, aminopeniciliny, cefalosporiny 2. gen., doxycyklin, fluorochinolony** (po stanovení citlivosti (cotrimoxazol už ne),
- Je třeba počítat s faktem, že v nemocnicích ale **i v terénu přibývá u močových infekcí polyrezistentních kmenů s produkcí širokospektrých betalaktamáz**
- Ani u ambulantních pacientů (zvláště mají –li v anamnéze chronické onemocnění a opakované hospitalizace) **by se nemělo stávat, že se antibiotika nasadí naslepo bez současného odběru vzorku moči ke kultivaci**
- Možnosti účinné antibiotické terapie jsou čím dál víc omezenější, budeme tedy muset při příjmu pacientů z komunity do nemocnice u závažných septických stavů (urosepsy, pyelonefritida...) začínat terapii karbapenemy?

# 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

# 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, ischemie, 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 pro léčbu anaerobní infekce

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,

# 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:

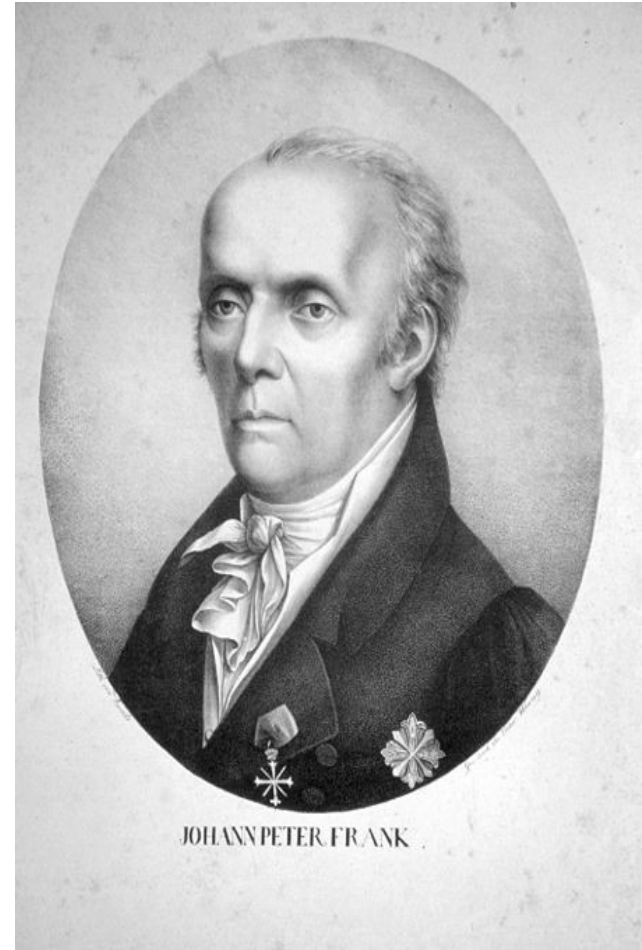
chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+  
metronidazol, linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/  
tazobaktam, karbapenemy, tigecyklin

# **Chirurgická profylaxe**

# 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 efektní 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 efektivní 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

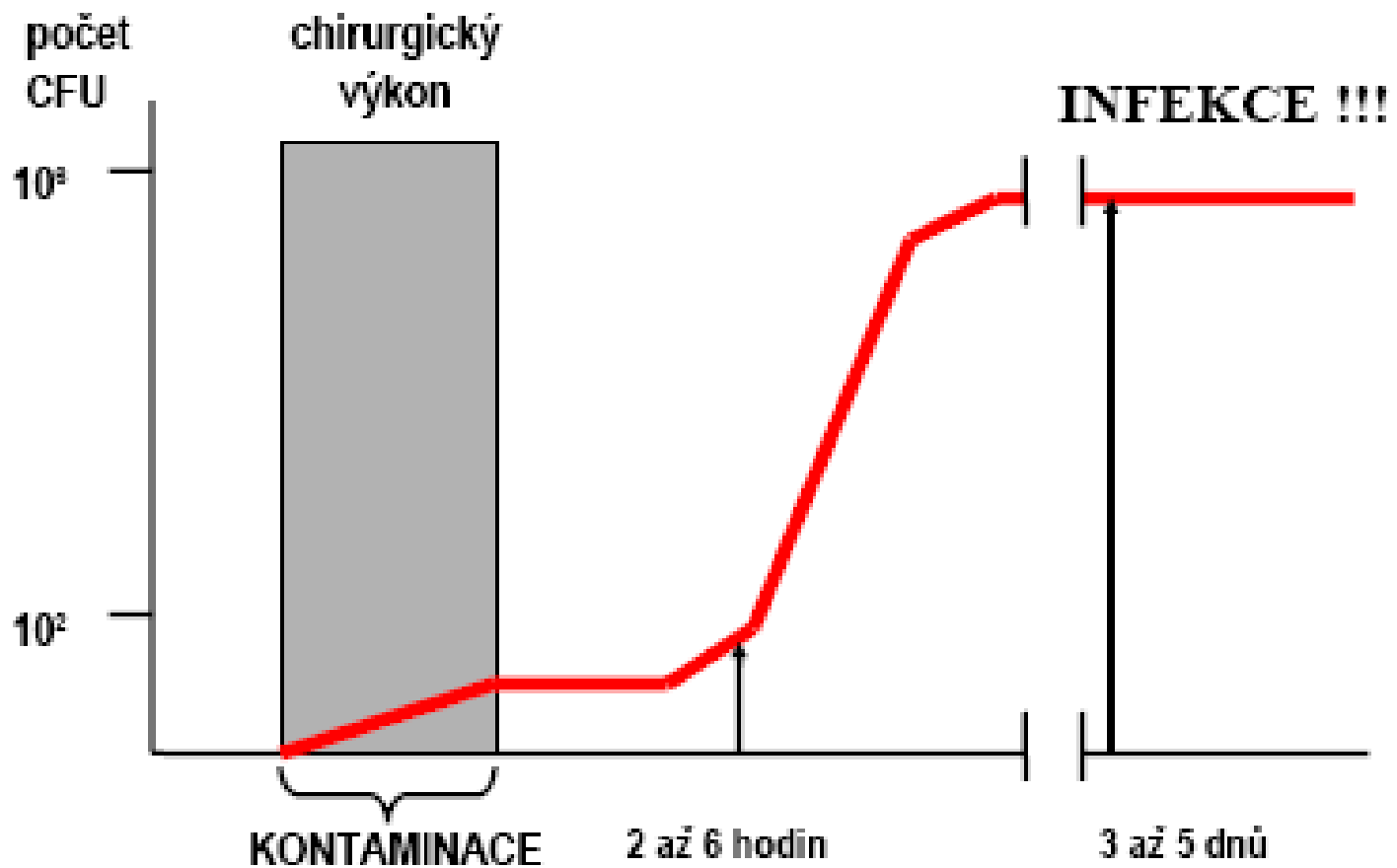
**Dobry prunik** do operovaných tkání

**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)

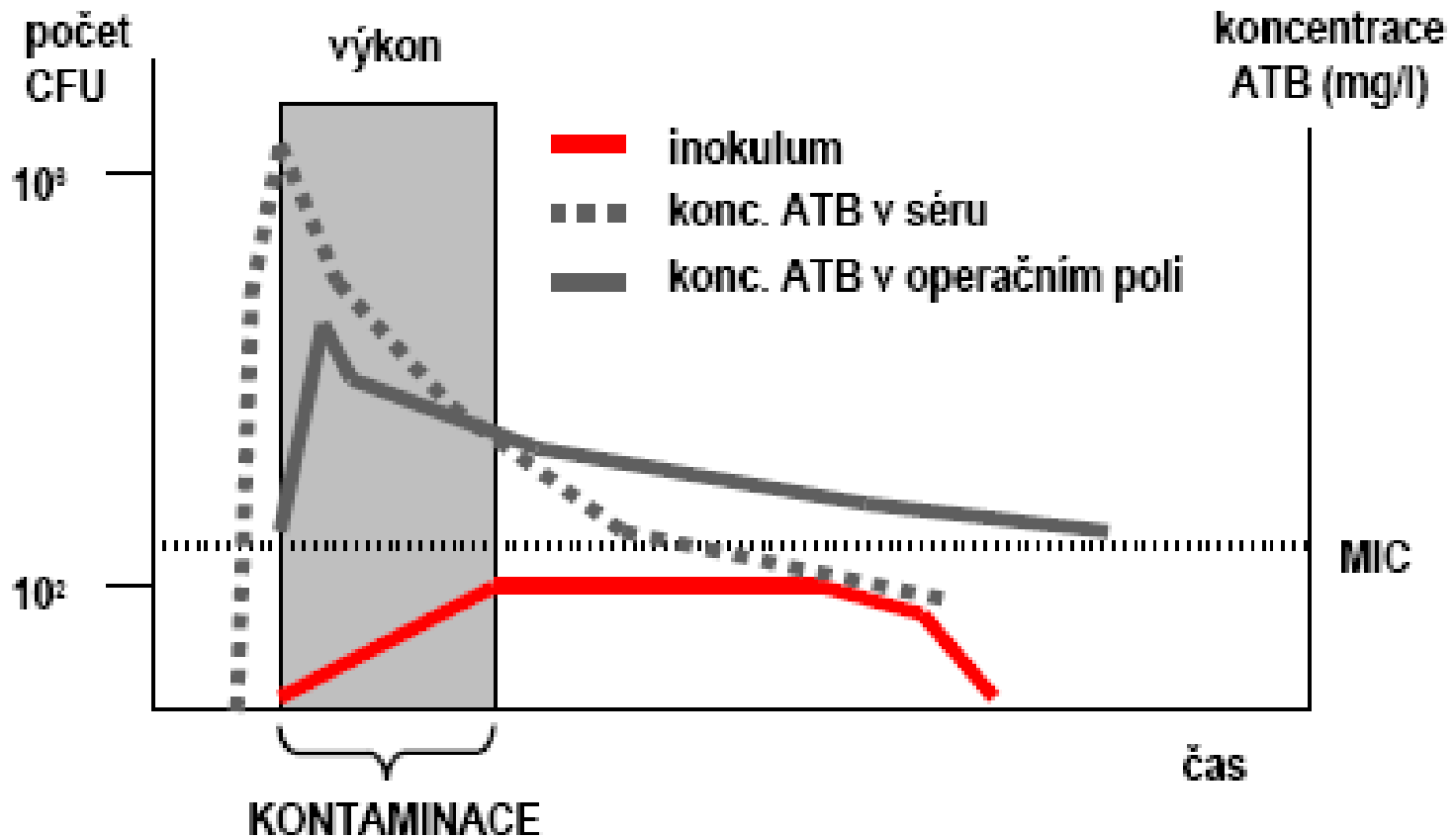


# Časové parametry vzniku ICHV bez aplikace antibiotika



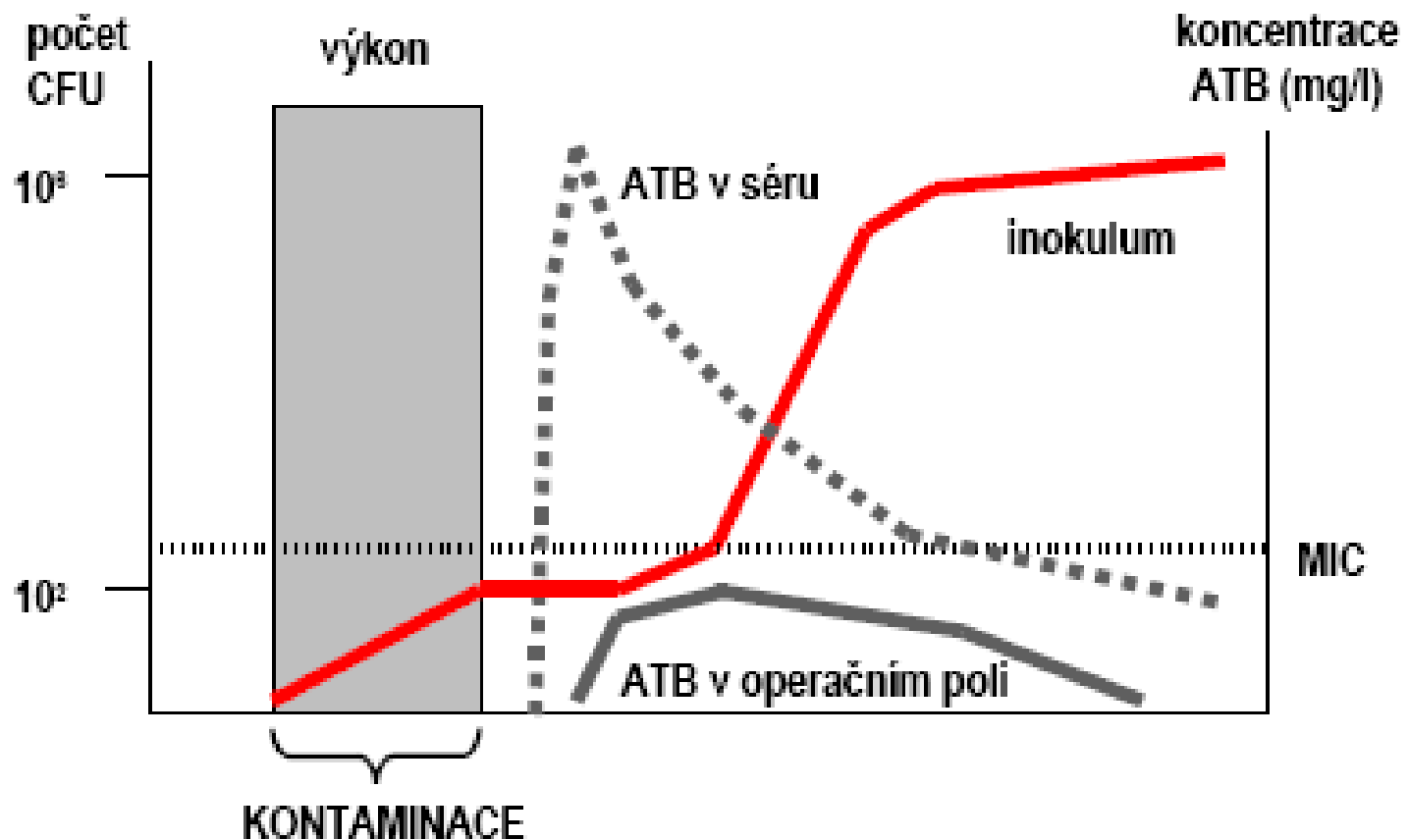


# Antimikrobiální profylaxe v chirurgii - efekt předoperačního podání antibiotik





# 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.
<b>Abdominální CH</b>		
gastroduod. hepatobil. apendektomie kolorektální	smíš. aer. i anaer. flora dtto dtto převážně anaerobní flora	AMC/AMS,CEFI.,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)