

# **Základy antimikrobiální terapie 2**

## **12.3. 2024**

### **Betalaktamová antibiotika**

**Peniciliny, infekce dýchacích cest**

**Cefalosporiny, infekce CNS**

**Karbapenemy**

**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

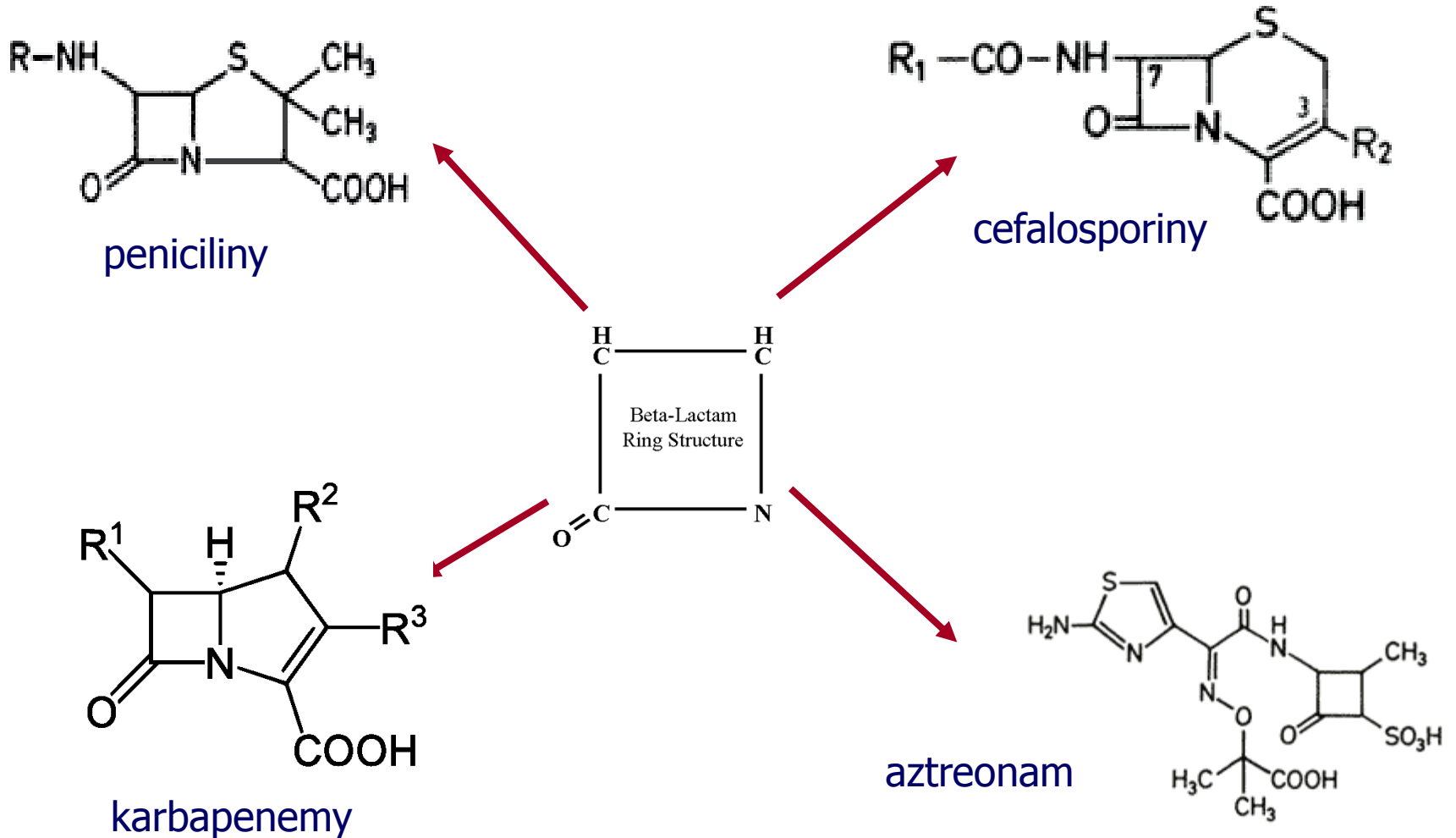
B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

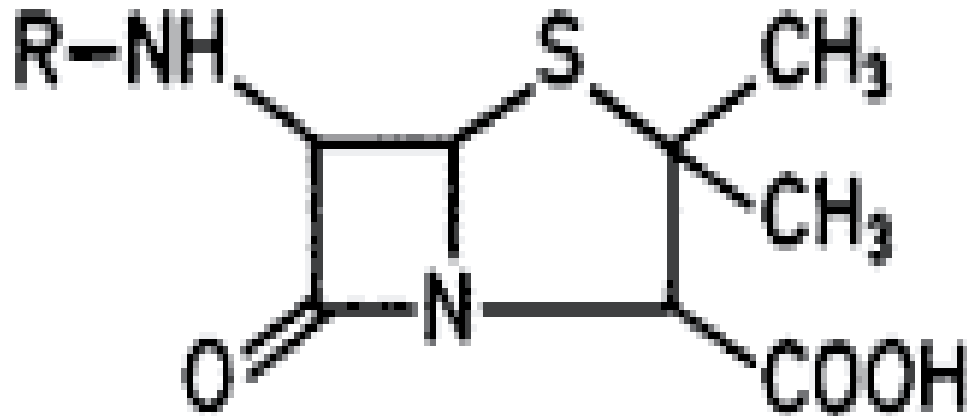
D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

# Beta-laktamová ATB



# Peniciliny

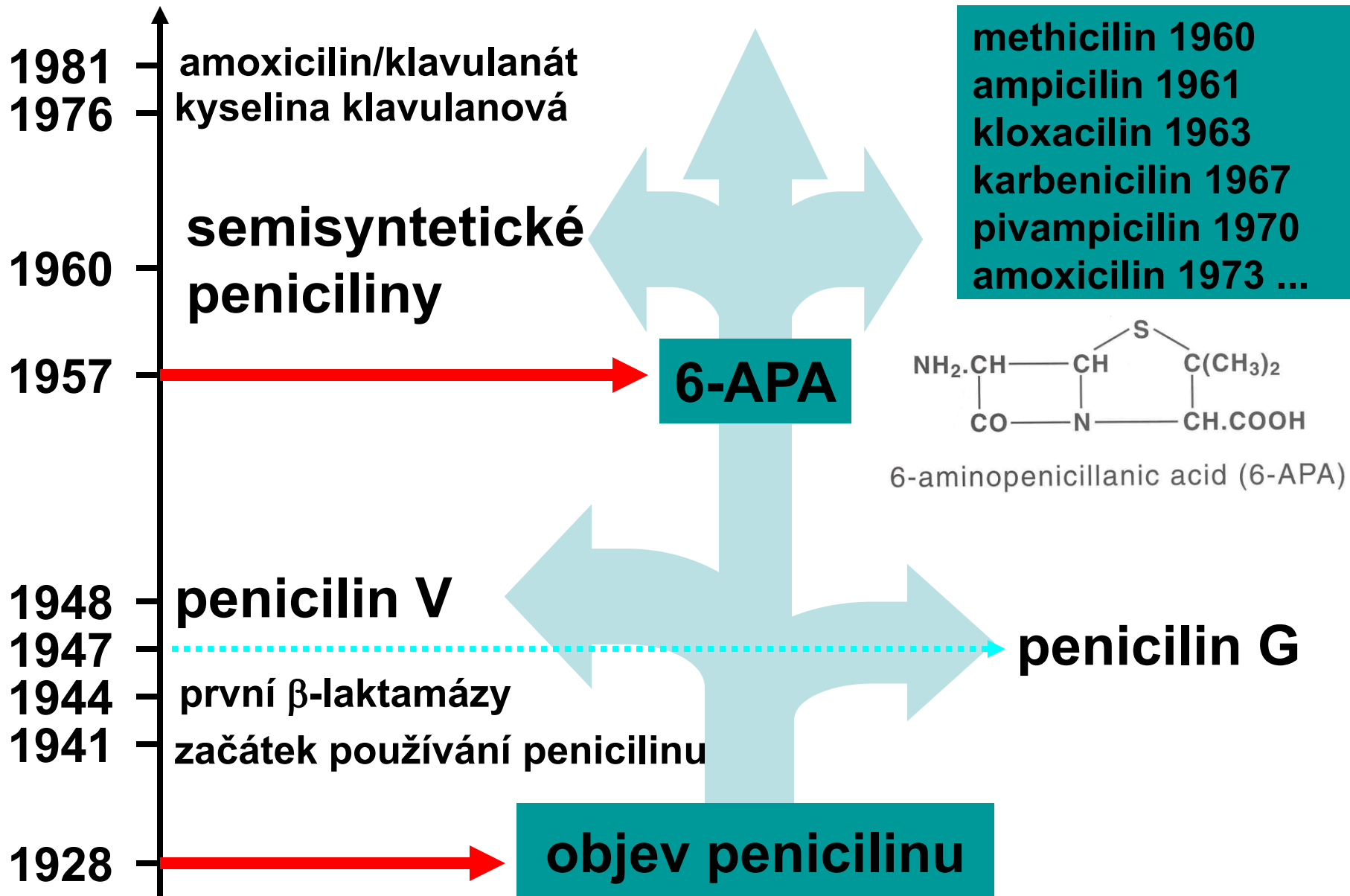


Betalaktamová ATB, původně produkty hub- *Penicillium notatum*

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

U penicilinů je spojen thiazolidinovým pětičlenným kruhem

# Od objevu penicilinu ...



# Peniciliny - mechanismus účinku:

Účinek beta-laktamových antibiotik spočívá v inaktivaci enzymů, které bakterie používají pro výstavbu své buněčné stěny. Konkrétním cílem zásahu jsou **bakteriální DD-peptidázy** (transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy), které vytvářejí a upravují peptidoglykan (součást bakteriální stěny).

Poté, co bylo zjištěno, že právě tyto enzymy jsou místem, na které působí penicilin a další beta-laktamová antibiotika, začal se pro ně používat název **penicillin binding proteins**, ve zkratce PBP. Český překlad (proteiny vázající penicilin) se běžně nepoužívá.

**Cílem zásahu betalaktamových antibiotik u bakterií jsou proteiny PBP (penicillin binding protein) - receptory, které rozpoznají betalaktamové antibiotikum**

Vazba na **PBP** vede k **inhibici tvorby buněčné stěny**

Vazba na PBP je **irreverzibilní, účinek baktericidní**

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

# 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= pohyb léku v organismu** vztahuje se k absorpci, distribuci a eliminaci léčiva, proto určuje **časový průběh** koncentrací léčiva ve tkáních a těl. tekutinách

**PD= účinek léku na cílovou tkáň** popisuje účinek na bakterie v souvislosti s mechanismem účinku a MIC, vztah mezi koncentrací léčiva v plasmě a farmakologií, resp. toxikologií

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

# Vazba na bílkoviny

**Nízká** (20-50 %): aminoglykosidy, **penicilin**, vankomycin, ...

**Vysoká** (□ 80 %): ceftriaxon, azitromycin, doxycyklin, ...

obvykle zpomaluje distribuci, a také vylučování → delší biologický poločas

Obvykle se měří celková koncentrace léku, ale **účinnost závisí na velikosti volné frakce!**



# Distribuční objem antibiotik ( $V_d$ )

Je definován jako zdánlivý objem, v němž by při rovnoměrném rozptýlení dosahoval podaný lék stejné koncentrace jako v plasmě.

- **malý  $V_d$** , tj do 0,3l/kg – většina léku zůstává v krevním řečišti a intracelulární tekutině a do tkání proniká jen omezeně, v závislosti na jejich prokrvení (**beta-laktamy, aminoglykosidy, peptidová ATB**)
- **$V_d$  do 0,6l/kg**, tj objem celkové tělesné vody, koncentrace léku v krvi a ve tkáních jsou přibližně stejné (**doxycyklin, chloramfenikol, metronidazol**)
- **$V_d$  je větší než 1l/kg** znamená, že lék se kumuluje ve tkáních a jeho tkáňové koncentrace převyšují hladiny utvořené v plasmě (**fluorochinolony, azitromycin, rifampicin**)

# 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**

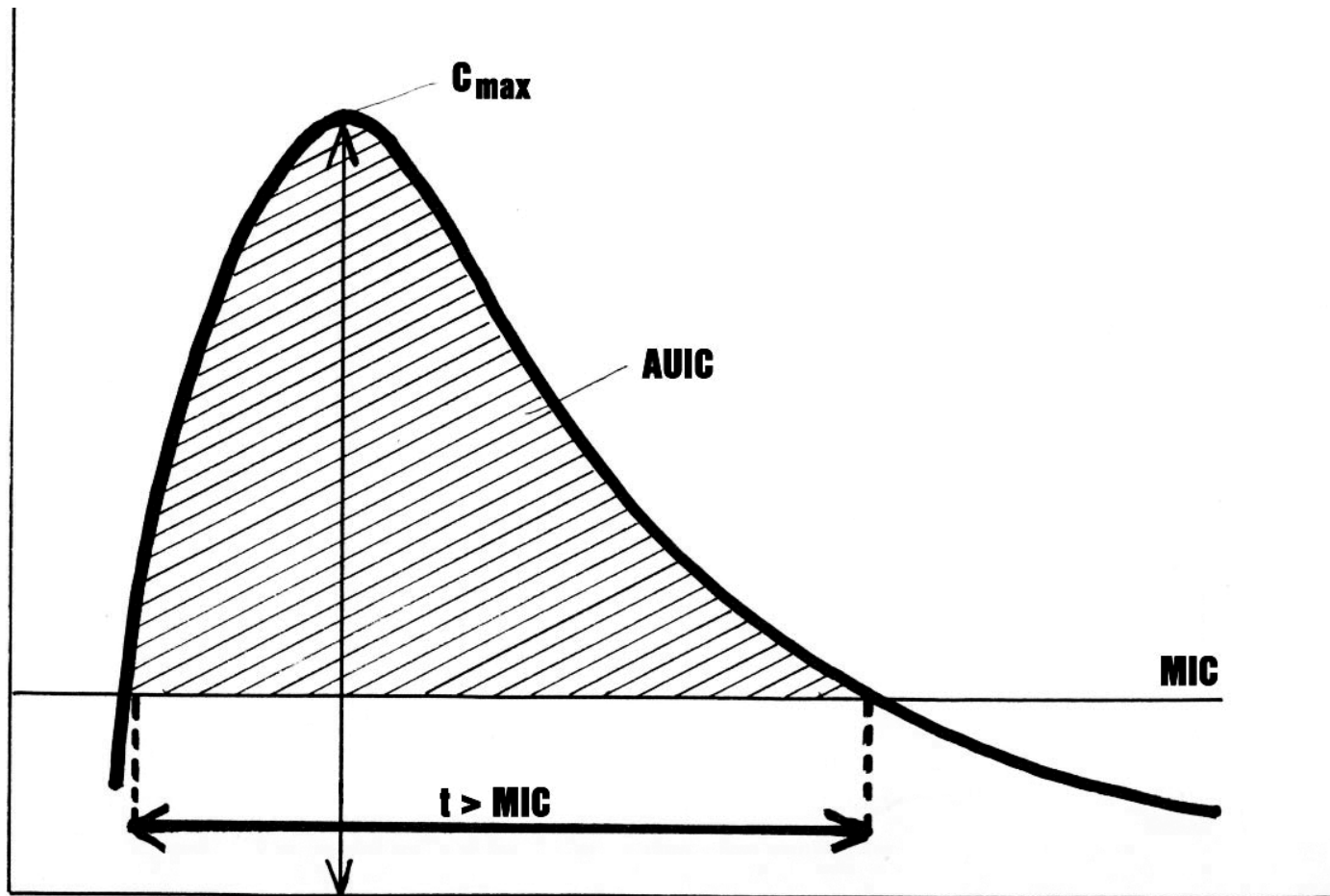
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC** pro daný patogen po asi **40% dávkového intervalu (čas nad MIC  $\geq 40\%$  u penicilinů a  $\geq 50\%$  u cefalosporinů)**

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

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

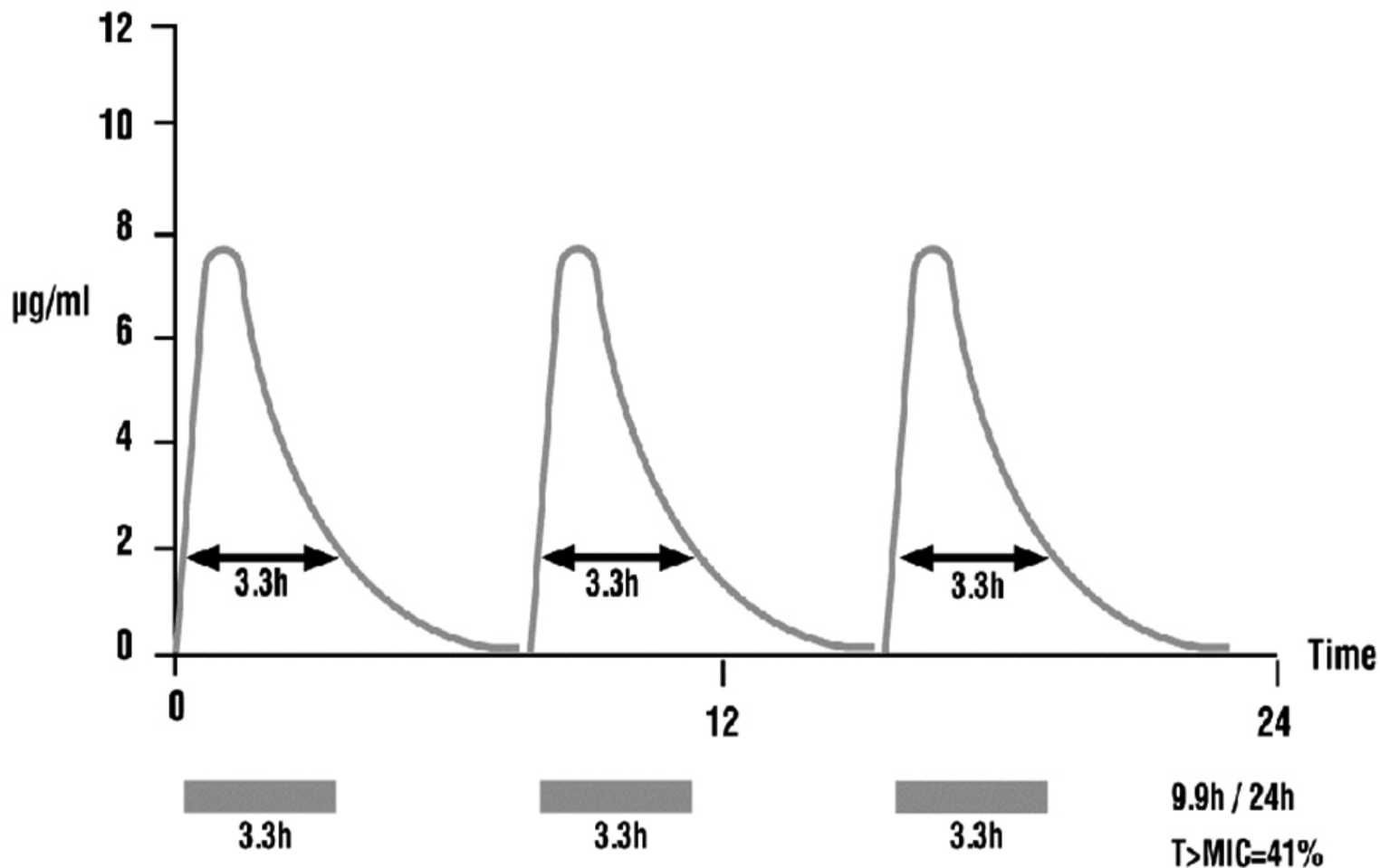
U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC)**. Tento parametr se označuje „ **$t > MIC$** “.

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



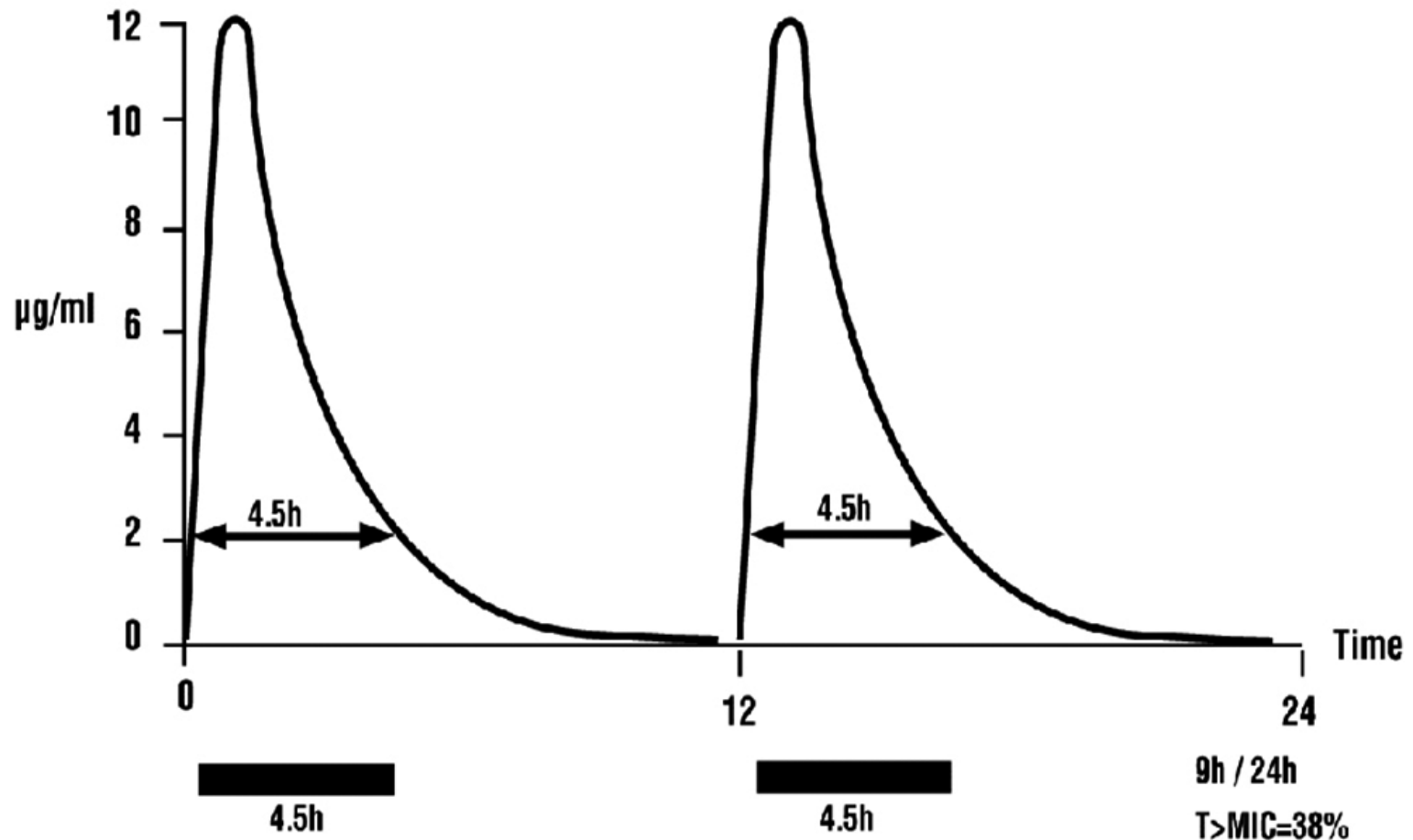
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **3x 625 mg p. o.**

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**. 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.)

**Penicilin G** - draselná sůl benzylpenicilinu, ve vodě dobře rozpustný, i.v. infuze á 4 hodiny. Dávkování 1 - 30 MIU. Při maximálním dávkování (až 60-80 MIU) je potřeba počítat se značným přívodem K do organismu!

**Prokain benzylpenicilin** (24 h) ve vodě těžko rozpustná sůl, s prokainem, pouze i.m. 1x denně, možnost alergie i na prokain !

**Benzathin-benzylpenicilin (Pendepon compositum)** (na konci terapie jako profylaxe) pouze pro i.m. 1x 3-4 týdny

## Acidostabilní (p.o.)

Množství ATB v tabletách nebo suspenzi se udává různě, v gramech nebo IU.

Platí: 250mg PNC V=400000 IU PNC (v tbl.) 1g PNC V=1 MIU PNC vstřebaného do krve

**Fenoxymethylpenicilin (V-penicilin)** (4 - 6 h...8 h) DD: 3-4,5 MIU/den

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

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



# 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)

## Flucloxacilin

per os forma tbl 500mg, obvyklá denní dávka 500mg - 1g 4x denně

i.v. forma 1g infuze , obvykle 1- 2g 4x denně

# 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

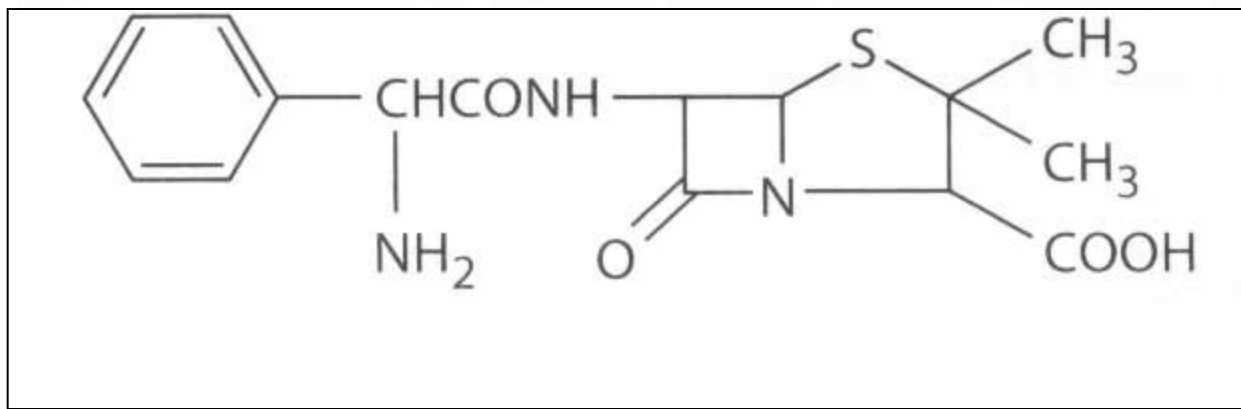
acidostabilní (odolný vůči ↓ pH), takže jej lze aplikovat i.v. i per os, ale vstřebává se pouze 30-60% (po jídle méně), proto **dnes jen v i.v. formě**, vyluč. močí 70-80% , 20% žlučí, 10% metabol. v játrech

Po i.v. dosahuje max. sérové koncentrace ( C max) za 30 min, biologický poločas cca 1 hod, takže lze podávat po 6 hod

Veliká terapeutická šíře:

obvyklé dávkování 1-2g á 4-6 hod

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



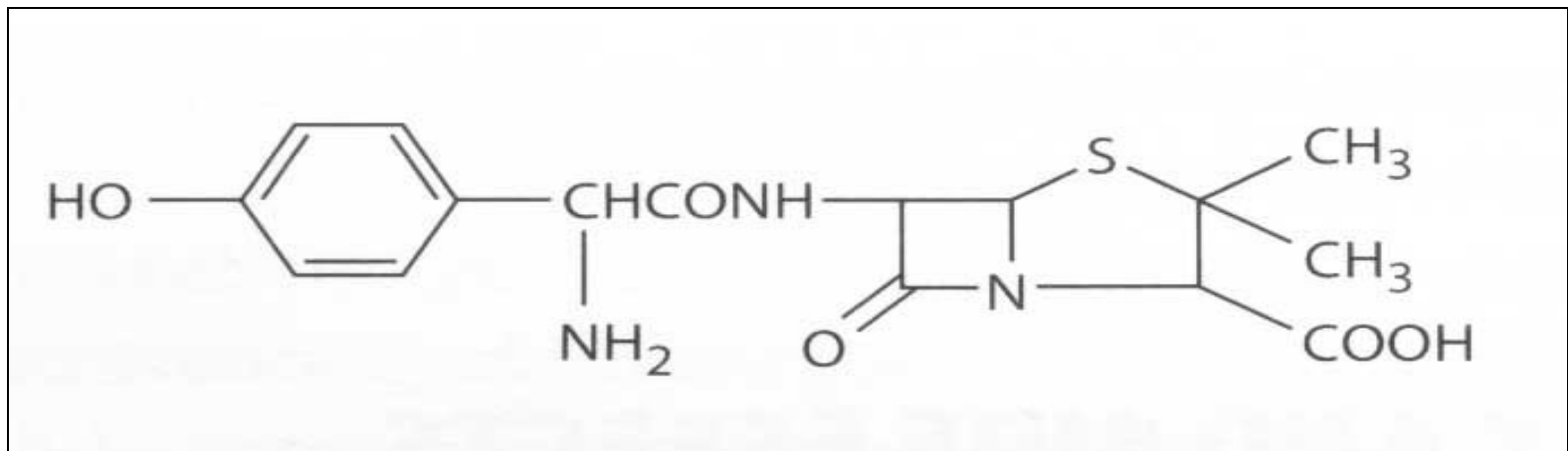
# Amoxicilin (p-hydroxy-AMP)

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. bakterie produkuje inaktivační enzymy (**betalaktamázy**), které zničí veškerá betalaktamová ATB, nestabilní vůči beta-laktamázám. (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

---

= představují nejrozšířenější způsob ochrany bakterií proti beta-laktamům  
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

## Kritické skupiny patogenů – WHO

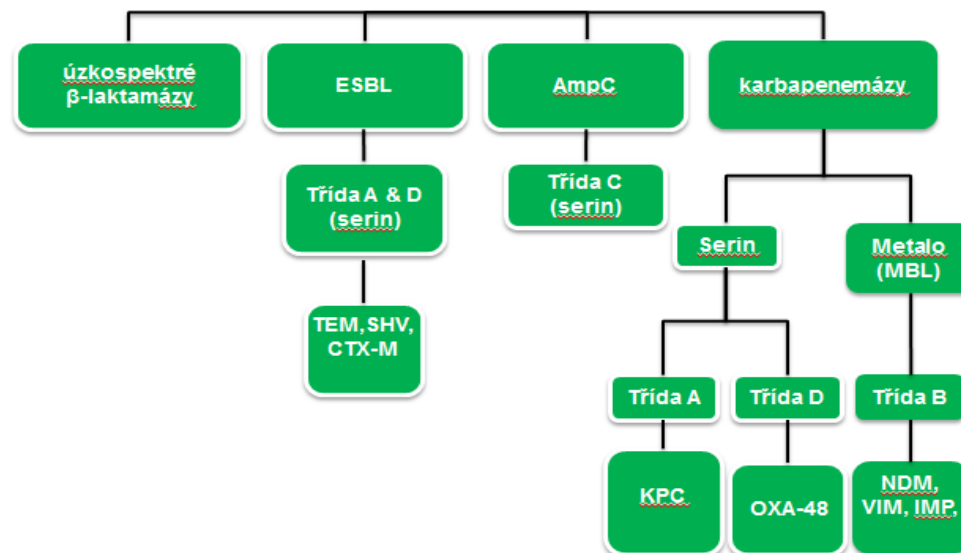
Epidemický výskyt kmenů s karbapenemovou rezistencí

Enterobakterie – CRE

Pseudomonády – CRPA

Acinetobaktery – CRAB

## Betalaktamázy (Ambler)



Dnes je identifikováno více než 4000 různých betalaktamáz

Karbapenemázy v ČR:

První získaná KPC v r. 2009 (dovolená v Řecku)

Do r. 2016 počet zachycených případů cca 20-40 ročně

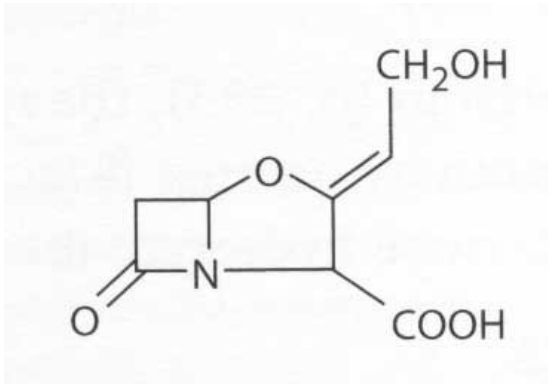
Od r. 2017 významný nárůst cca 120 ročně

Od r. 2018 další nárůst cca 230 ročně...

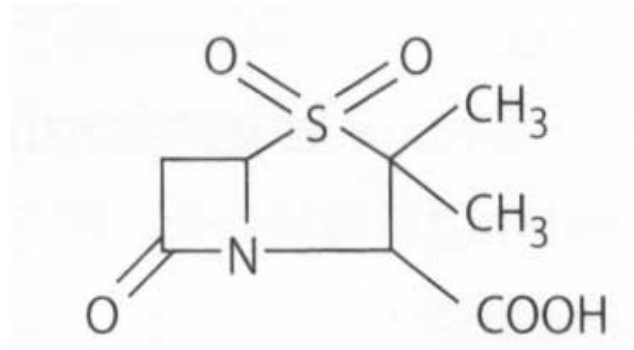
# Inhibitory beta laktamáz

inhibitor	antibiotikum	ESBL	AmpC	karbapenemázy		
				A	B	D
<u>Klavulanát</u>	amoxicilin	-/+	-	-	-	-
<u>Sulbaktam</u>	ampicilin	-/+	-	-	-	-
<u>Tazobaktam</u>	piperacilin	-/+	-	-	-	-
	<u>ceftolozan</u>	+/-	+/-	-	-	-
<u>Avibaktam</u>	<u>ceftazidim</u>	+	+	+	-	+
	<u>aztreonam</u>	+	+	+	+	+
<u>Vaborbaktam</u>	<u>meropenem</u>	+	+	+	-	-
<u>Relebaktam</u>	<u>imipenem</u>	+	+	+	-	+
<u>Zidebaktam</u>	<u>cefepim</u>	+	+	+	+	+

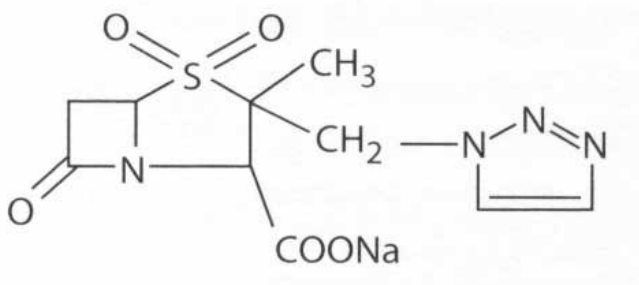
# Inhibitory $\beta$ -laktamáz



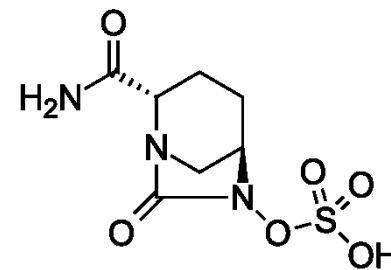
**kyselina klavulanová**



**sulbaktam**



**tazobaktam**



**avibaktam**

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

*Staphylococcus aureus* (80 –90%)

*Moraxella catarrhalis* (90 %)

*Haemophilus influenzae* (7-10 %)

*E.coli* (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**

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

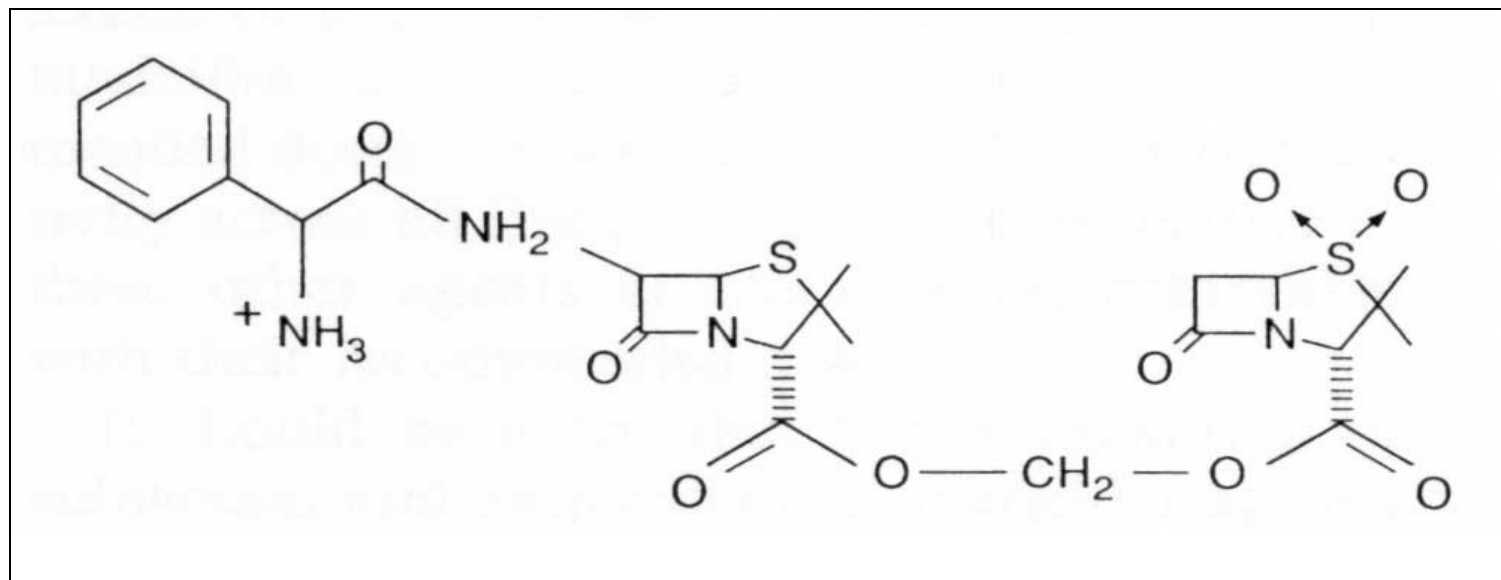
V současné době trend zvyšovat množství AMO při nezměněné dávce CLA (stačí i malá dávka pro ochranu AMO) – k Augmentinu se přidává Ampi

# 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





# 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
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.

# Režimy při orální léčbě

	Dopor. režim	Dávka ATB	ATB/den
<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

---

## 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 (4g AMO/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

Širokospektré 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 4,5 g á 6-8 hod

vyluč. 80% močí, 20% žlučí

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

Indikace: závažné nemocniční infekce

# Infekce dýchacích cest

Infekce HCD: jedna z pěti nejčastějších diagnóz, které přicházejí k PL  
(dospělí 2-4x ročně, děti v MŠ 6-7x ročně)

Infekce HCD jsou z 80-95% čistě virového původu, ale > 50% pacientů dostane ATB. Zapomíná se na to, zvláště u faryngitidy, bronchitidy, a v menší míře i u sinusitidy a otitidy.

60-80% z celkové preskripce ATB se spotřebuje na léčbu respiračních infekcí.

*Gantz 1999, Vacek 2000*

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 dých. cestách se uplatňuje hlavně jako původce faryngotonsilitidy, postižení jiných úseků je vzácné (nekrotizující pneumonie)

*Streptococcus pneumoniae* původce sinusitidy, otitidy, exacerbace bronchitidy, pneumonie

*Haemophilus influenzae* dtto

*Moraxella catarrhalis* dtto

*Staphylococcus aureus* - jako respir. patogen relativně vzácný (kontrast s častým nosičstvím na sliznici nosu).

V dých. cestách se podílí se na části případů sinusitidy či exacerbace bronchitidy a 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 PVL, cytotoxin zřejmě odpovědný za nekrotizující kožní záněty a pneumonie

# Co léčit antibiotiky ?

- rhinitis, rhinopharyngitis
- pharyngitis, **tonsilitis**
- **epiglottitis !**
- laryngitis, tracheitis
- bronchitis acuta (vs. AECCB)
- **pneumonie**
- + sinusitis, otitis media - ?



Kritériem pro ATB léčbu není

- vysoká horečka
- změna charakteru rýmy/kašle  
(vodová → zkalená)
- doba trvání obtíží (7-10-14 dní)  
(kouření, prach, ústř. topení)



# Streptokoková tonzilofaryngitida



- **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

infekce jedné nebo více paranazálních dutin  
(synonyma- akutní rinosinusitida)

**Antibiotika**-lokální i 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

perakutní zánět příklopky hrtanové s extrémním otokem

U nekomplikovaného průběhu incize, antibiotika, kortikoidy, infuze (kritických 24 hodin)

## Antibiotika:

1. Amoxicilin,
2. Aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz,  
Cefalosporiny II.generace,
3. Makrolidy a Co-trimoxazol v případě alergie

# **Akutní subglotická laryngitida (Pseudokrup)**

**virový zánět v nejužší části HCD u dětí spojený se stupňující se  
inspirační dušností**

intenzivní péče, kortikoidy, mukolytika, dostatek tekutin, ataraktika,  
úprava mikroklimatu, lokální antimikrobiální terapie

Komplikace: bronchopneumonie

# Akutní zánět středního ucha

zánět sliznice středoušní dutiny a Eustachovy trubice

## Antibiotika:

1. Amoxicilin,
2. Aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz,  
Cefalosporiny II.generace,
3. Makrolidy a Co-trimoxazol v případě alergie

# 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

## Antibiotika:

1. Amoxicilin,
2. Aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz,  
Cefalosporiny II.generace,
3. Makrolidy, Co-trimoxazol, Chinolony

# 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 nálezy – trubicové dýchání, přízvučné chrůpky, pleurální třecí šelest, u atypických pneumonií – minimální nálezy
3. laboratorní známky – FW, KO + diferenciál., CRP
4. rtg nálezy
5. mikrobiologická dg. - kultivace sputa, BALu, krve
  - detekce antigenů - *S. pneumoniae*, legionely
  - průkaz protilátek – chlamydie, mykoplasmata, legionely
6. PCR diagnostika



# 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* ...

# 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*

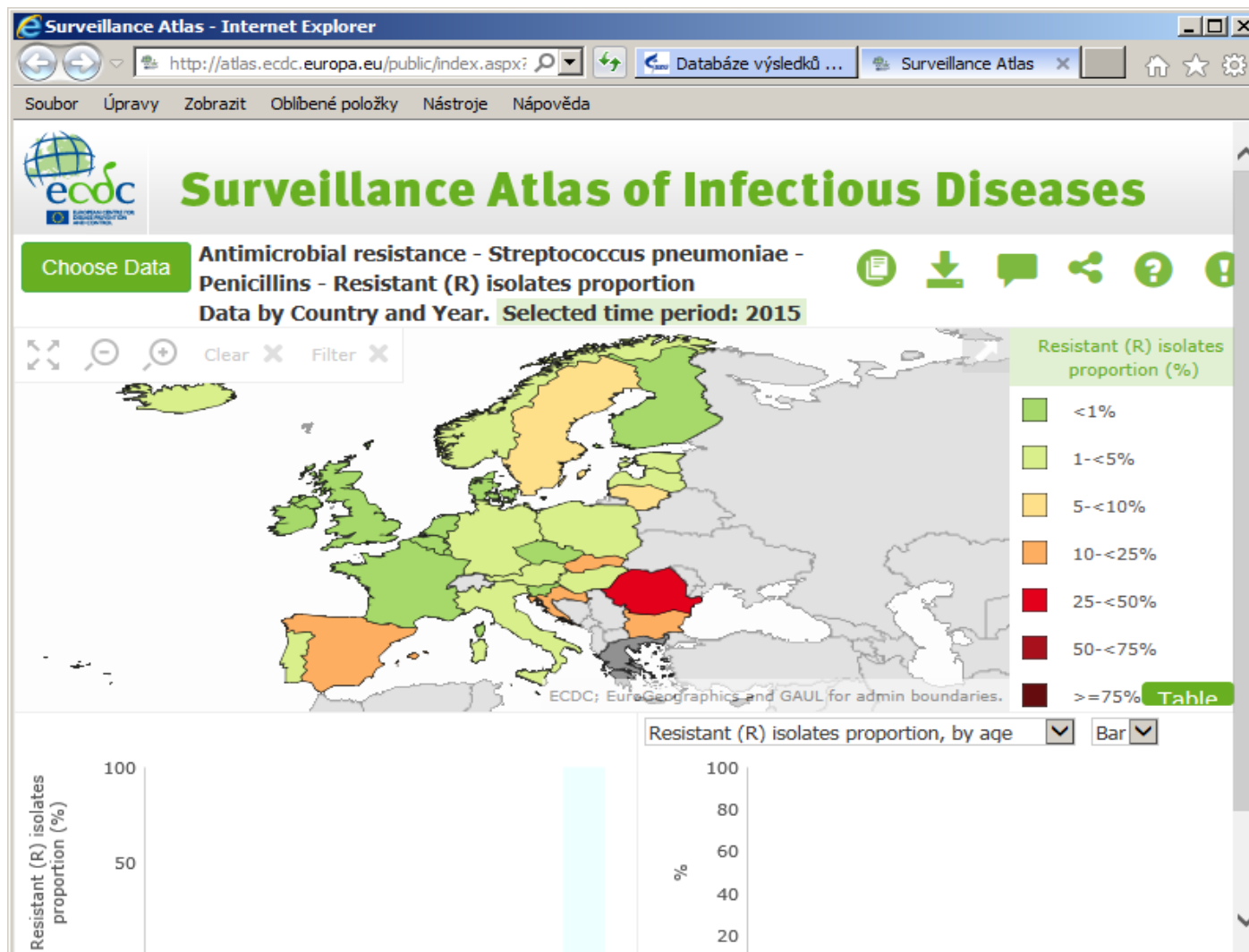
*Mycoplasma pneumoniae*

*Legionella sp.*

Pozor! Až u 50% pneumonií není etiologické agens zjištěno!!!

# Streptococcus pneumoniae a penicilin

ČR: 2020 R:0%, 2022 R: 2%



# 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

# Empirická ambulantní léčba komunitní pneumonie v ČR podle posledních zahraničních konsenzů

- Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých  
(Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, Společnost infekčního lékařství ČLS JEP)
- Doporučené postupy (vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR) <http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

## **Nerizikovní nemocní:**

amoxicilin (3-4,5g/den), makrolidy(1-2x 500mg/den),  
doxycyklin(200 mg/den) nebo cefalosporiny II. generace,  
alternativně respirační fluoroquinolony

## **Starší nemocní a/nebo s komorbiditou:**

kombinace beta-laktam + makrolid  
respirační fluoroquinolony

# 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

# 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.**

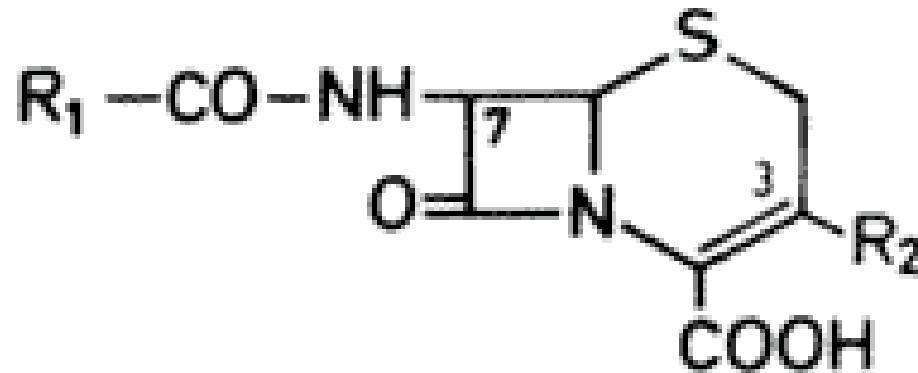
Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP  
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

## **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)

# **Cefalosporiny, infekce CNS**

# Cefalosporiny



- Betalaktamová ATB, původně produkty hub
- Giuseppe Brotzu objevil 1945 na Sardínii, v odpadních vodách místní kanalizace při vyústění do moře **Cephalosporium acremonium** (vláknitá houba) (samočištění městského odpadu)
- Další výzkum v Oxfordu 1953, kde byl izolován 1. cefalosporin -
- Dnešní cefalosporiny jsou vyráběny semisynteticky
- Struktura cefalosporinů je blízká struktuře penicilinů **kyselina 7-aminocefalosporanová**, vždy čtyřčlenný betalaktamový kruh

# Mechanismus účinku cefalosporinů

Inhibice tvorby buněčné stěny spočívá v **inaktivaci enzymů PBP** (penicilin binding protein), které bakterie používají pro výstavbu své buněčné stěny. Cílem antibiotika jsou **bakteriální DD-peptidázy** (transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy), které vytvářejí a upravují peptidoglykan (součást bakteriální stěny) a brání vytvoření její trojrozměrné struktury. Cefalosporiny se navážou na PBP a znemožní tak vytvoření enzymů. Především inaktivují PBP3, což jsou enzymy zajišťující tvorbu sept při dělení buněk. Postižené bakterie se nejprve prodlužují, nabývají vláknitých forem (filamentují) a pak teprve hynou. Tím se více uvolňuje endotoxin přítomný ve stěně G- bakterií a důsledkem je tvorba prozánětlivých cytokinů a rozvoj septického stavu.

Vazba na **PBP** vede k **inhibici tvorby buněčné stěny**, je **irreverzibilní**,  
**účinek baktericidní**

# 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**

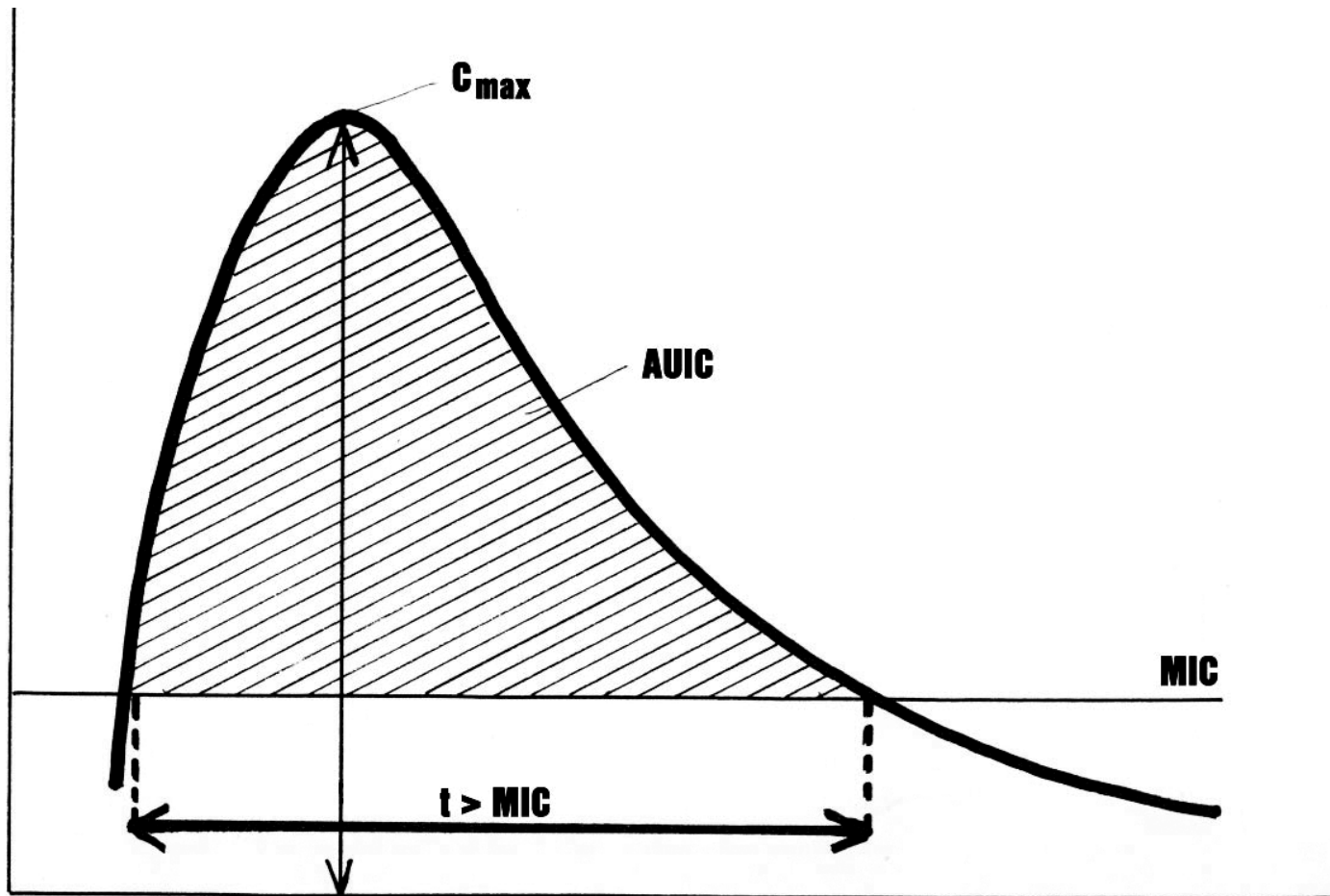
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB u cefalosporinů překračují hodnotu MIC  $\geq 50\%$**

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

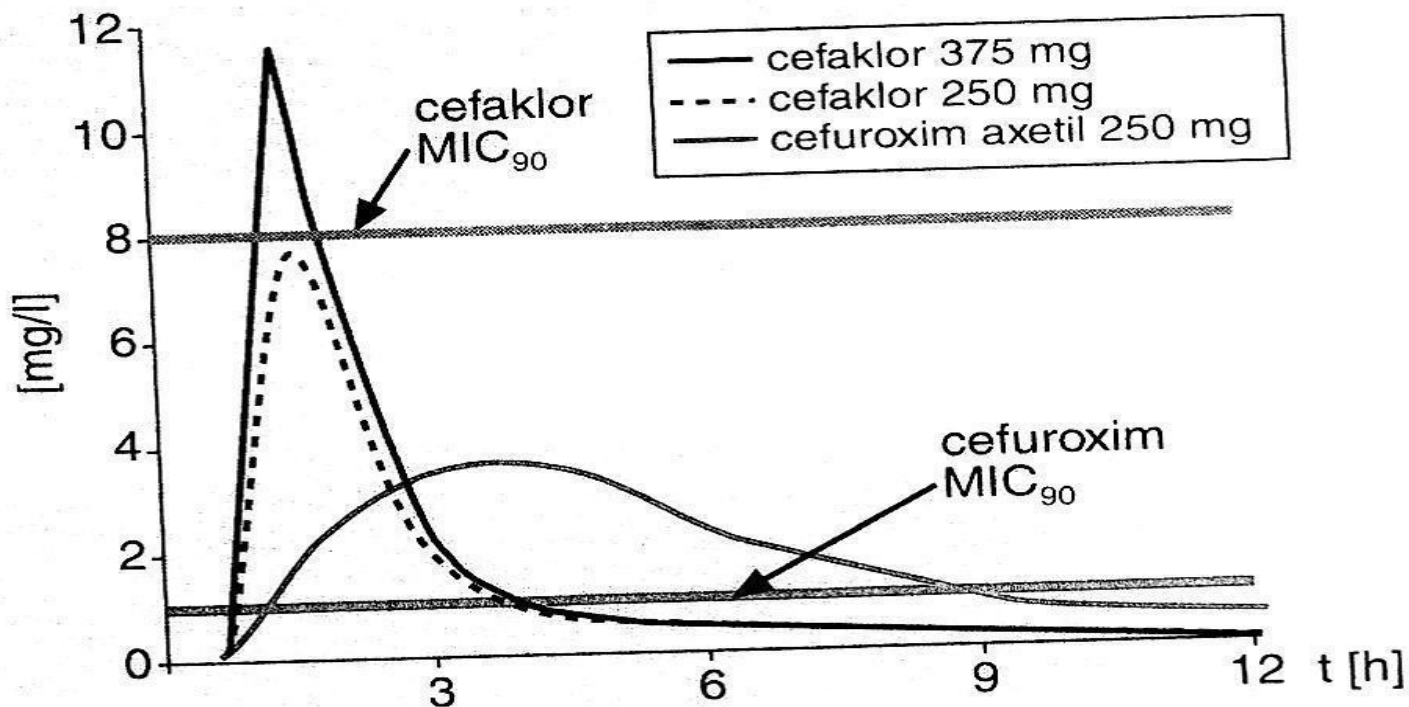
Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

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 ( $C_{max}$ , AUIC) jsou významné u jiných skupin antibiotik



# Cefalosporiny časově závislý účinek



**Obr. 11** Vliv farmakokinetiky na účinnost cefalosporinových antibiotik in vivo. Jako příklad jsou zvoleny MIC<sub>90</sub> pro *H. influenzae*



# Cefalosporiny obecně

- I. **generace**: účinné zejména na **G+ bakterie**
- II. **generace**: vyrovnané spektrum, účinnost na **G + a některé G- bakterie**
- III. **generace**: účinnost především na **G- (některé i PSAE)**
- IV. **generace**: vyrovnané spektrum, účinnost na **G+ i G- i PSAE** a na některé producenty betalaktamáz (AMP C)
- V. **generace**: účinnost pro rezistentní **G+** (stafylokoky včetně MRSA a streptokoky) a některé citlivé **G-** bakterie

# Cefalosporiny I. a II. generace

---

## I. generace

- Injekční
  - Cefazolin (Kefzol, Azepo))
- Perorální
  - Cefadroxil (Duracef)

## II. generace

- Injekční
  - Cefuroxim (Zinacef)
- Perorální
  - Cefuroxim axetil (Zinnat)-  
esterifikovaný ve formě  
proléčiva

## I. - II. Generace (p.o.)

- Cefprozil (Cefzil)

# Cefalosporiny I. a II. generace

**Cefazolin** (Vulmizolin, Kefzol, Azepo) – jediný parenterální cef. 1. gen. úzké spektrum, především G+ zvláště stafylokoky, nízká účinnost na *Haemophilus influenzae*, citlivé některé kmeny *E. coli* a *K. pneumoniae*. Uplatnění: možná iniciační léčba infekcí kůže a měkkých tkání, kloubů a kostí, infekcí dýchacích cest (alergie k PNC), ale především v **chirurgické profylaxi**. DD: 1-2g 3-4x denně, max. 12g/den

**Cefuroxim, cefuroxim-axetil** (Zinacef)- parenterální i perorální forma rezistentní vůči většině betalaktamáz (nikoliv širokospektrých ESBL). Spektrum G+, *Haemophilus influenzae* (včetně kmenů produkujících betalaktamázu, ale pozor, rezistentní jsou kmeny BLNAR), uplatnění v chirurgické profylaxi, v terapii respiračních, močových infekcí, infekcí měkkých tkání... DD: iv. 750mg -1,5g 3x, tbl. 250-500 2x denně

**Cefadroxil** (Duracef)- jediný perorální cef. 1.gen., léčba infekcí kůže a měkkých tkání, kde je předpokládána nebo prokázána streptokoková nebo stafylokoková etiologie. V této indikaci nahrazuje orální oxacilin nebo i penicilin (alergie). Dále léčba streptokokové faryngitidy nebo spály při alergii na penicilin. DD: 0,5-1g 2x denně

# Cefalosporiny III. generace

- **Cefotaxim** (Claforan, Sefotak, Taxcef) první z cef. 3. gen. spektrum především G- , dobrá účinnost i na G+ (streptokoky). Není vhodný pro léčbu stafylokokových infekcí. Užití u těžkých komunitních infekcí, včetně sepse, septického šoku a hnisavé meningitidy, těžkých pneumonií, endokarditidy, urosepse  $t_{1/2}$  (poločas eliminace) 1 hod., DD: 1-2g 3-4x denně, max. 12g/den, vylučuje se ledvinami
- **Ceftriaxon** (Rocephin, Lendacin, Samixon) podává se ve stejných indikacích jako cefotaxim, ale  $t_{1/2}$  (poločas eliminace) 8 hod, DD: 1x denně 1-2g, u meningitid 2x denně 2g, vylučuje se z 50% žlučí a z 50% ledvinami. Má přednost při léčbě biliárních infekcí, protože koncentrace ceftriaxonu ve žluči je několikanásobně vyšší než v séru
- **Ceftazidim** (Fortum) především na G- hlavně PSAE, pro těžké NI,  
•  $t_{1/2}$  2 hod. DD: 1-2g 3-4x denně, max. 12g/den

# Cefalosporiny III. generace

- **Cefoperazon** (Cefobid), **cefoperazon/sulbaktam** (Sulperazon) spektrum G- , (sulbactam ACBA), PSAE, částečně i G+, hlavní předností jsou vysoké koncentrace v játrech a ve žlučníku. Eliminován především játry, pouze 25% ledvinami!  $t_{1/2}$  2h, DD: 1-2g 2-3x denně, max. 12 g, u C/S max. 8 g/den. Působí i při úplné obstrukci žluč. cest. Hlavní indikací jsou komunitní infekce žlučníku a žlučových cest, případně jaterní abscesy.
- **Cefpodoxim-proxetil** perorální cefalosporin III. gen. Vhodný k ambulantní léčbě akutních respiračních infekcí bakteriálního původu (podobně jako cefuroxim). DD: 100-200mg 2x denně Z hlediska antibiotické politiky jeho preskripce není podporována, protože představuje zvýšené riziko pro šíření rezistentních kmenů bakterií v komunitním prostředí.
- **Cefixim** perorální cefalosporin III. gen odvozený od ceftazidimu. K ambulantnímu doléčení urosepsí a dalších závažných infekcí způsobených citlivými gram-negativními bakteriemi. DD: 200mg 2x denně Z hlediska antibiotické politiky jeho preskripce není podporována stejně jako u cefpodoximu.

# Cefalosporiny IV. A V. generace

**Cefepim** (Maxipim) účinnost na G+ i G- i PSAE,  $t_{1/2}$  2 hod., DD:1-2g 2-3x denně, max. 6 g, působí na některé betalaktamázy (AMP C)

**Ceftarolin** (Zinforo) jediný zástupce V. generace. Inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny u MRSA a *Streptococcus pneumoniae* necitlivého na penicilin (PNSP) díky afinitě k alterovaným PBP, které jsou u těchto mikroorganismů. Není účinný proti kmenům Enterobacteriaceae, které produkují širokospektré (ESBL) beta-laktamázy serinové karbapenemázy metalo-beta-laktamázy nebo cefalosporinázy. SPC: Komplikované infekce kůže a měkkých tkání a komunitní pneumonie,  $t_{1/2}$  2,5 hod, DD: 600 mg 2x denně, vylučuje se ledvinami

**Ceftolozan/tazobactam** (Zerbaxa) pro závažné infekce multirezistentními G- včetně pseudomonád a MRSA. Částečně účinný i proti některým producentům širokospektrých beta-laktamáz (ne AmpC, KPC, MBL, OXA!). DD: 1,5 3x denně

**Ceftazidim/avibaktam** (Zavicefta) pro závažné infekce multirezistentními G- včetně některých KPC a OXA 48 a včetně pseudomonád (ne MBL). DD: 2,5 g 3x denně

# Cefalosporiny

Generace:	I.	II.	III.	IV.	V.
streptokoky	+++	+++	++	+++	+++
stafylokoky	+++	++	+	+++	+++! (vč. MRSA)
G- tyče ( <i>E. coli</i> )	+	++	+++	+++	+++
pseudomonády	-	-	některé	++	++
anaeroby	+	+	+	+	+

Mění se nejen spektrum účinku, ale také odolnost vůči  $\beta$ -laktamázám a také farmakokinetika (přípravky III. generace mají lepší průnik do tkání, případně i delší poločas).

V. generace vykazuje účinnost vůči MRSA.

# Použití cefalosporinů

- 1. generace:** **orální i parenterální přípravky**  
smíšené infekce streptokokové a stafylokokové  
(ranné infekce, pyodermie, tonzilofaryngitidy)  
nezávažná alergie na penicilin v anamnéze  
profylaxe v chirurgických oborech
- 2. generace:** **orální i parenterální přípravky**  
infekce močových a žlučových cest  
respirační infekce (sinusitidy, mesotitidy, bronchopneumonie)  
nezávažná alergie na ampicilin v anamnéze  
profylaxe v břišní chirurgii



# Použití cefalosporinů

## 3. generace: především parenterální přípravky, záložní ATB

a) 10x vyšší účinnost než 2. generace nebo peniciliny  
→ těžké G- infekce (sepsy)

b) zvláštní farmakokinetika

- průnik do CNS → vhodné pro léčbu meningitid

- dlouhý poločas (ceftriaxon – 1x denně)

→ vhodné pro ambulantní léčbu (OPAT)

- vylučování žlučí (cefoperazon) dnes ???

→ léčba infekcí žluč. cest a/nebo při selhání ledvin

c) orální přípravky – sporné využití

## 4. generace: parenterální přípravky, záložní ATB

velmi široké spektrum, odolnost k beta-laktamázám

→ pro léčbu závažných infekcí nejasného původu

## 5. generace: parenterální přípravky, záložní ATB

jako 3.-4. generace, + účinnost proti MRSA

→ pro léčbu závažných smíšených infekcí (účast MRSA)

# Cefalosporiny - nežádoucí účinky

---

Vzácné - cefalosporiny patří mezi všeobecně bezpečné látky

**Alergické reakce** různého rozsahu na kteroukoliv složku léčiva

Díky obdobné beta-laktamové struktuře může být zkřížená reakce s peniciliny. Immunologické studie udávají až 20 %, ale klinické studie říkají, že se nejedná o více než **7-10 % zkřížených alergií s peniciliny** (u pacientů s anamnézou přechodné vyrážky po PNC lze cef. podat, pozor u pacientů s anafylaktickým šokem, zde velká opatrnost).

**Průjmy** (širokospektrá antibiotika)

**Pseudomembranózní kolitida** vzácně

**Potenciální nefrotoxické látky**, pozor na kombinace s AG u lidí nad 60 let!

# Srovnání: Peniciliny a cefalosporiny

PEN účinnější na G+, CEF účinnější na G-

CEF I. gen  $\approx$  PEN + OXA

ranné infekce, profylaxe v chirurgii (i.v. i p.o.)

CEF II. gen  $\approx$  aminoPEN + inhibitor  $\beta$ -laktamáz

močové, břišní, respirační infekce (i.v. i p.o.)

CEF III. gen  $\approx$  protipseudomonádové PEN

G- sepse, meningitidy (na JIP, i.v.)

CEF IV. gen

nozokomiální infekce/sepse (na JIP, i.v.)

CEF V. gen

nozokomiální infekce/sepse (na JIP, i.v.)

# Monobaktamy

jediný zástupce: **aztreonam**

působí na G- bakterie

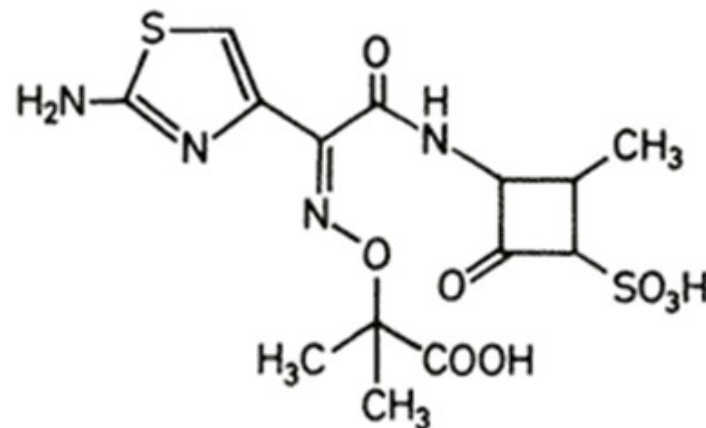
enterobakterie, neisserie, hemofily, chlamydie, pseudomonády

odolný vůči metalo-beta-laktamázám

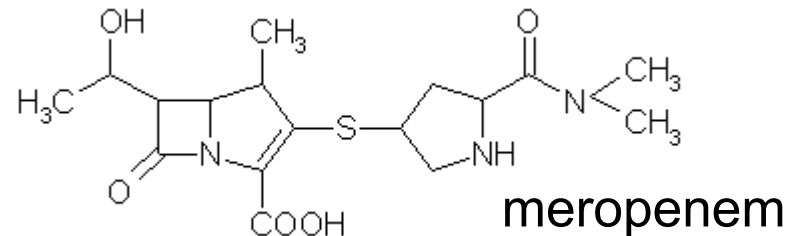
rozkládán širokospektrými beta-laktamázami (ESBL)

Použití: - záložní ATB, v ČR není registrován

- ve studiích na nová ATB



# 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, ale inhibují především PBP 2 a PBP 4 některé ještě PBP 1 a PBP5. Neboli zasahují proti více enzymům najednou. Pravděpodobnost rozvoje sepse v důsledku uvolnění endotoxinu je menší než u cefalosporinů.

Imipenem

2018 Imipenem/cilastatin /relebactam

Meropenem

2018 Meropenem/vaborbactam

Ertapenem

Doripenem

# Imipenem/cilastatin (Tienam)

první klinicky použitý karbapenem (1985), 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, DD: 0,5-1g 3-4x denně, max. 4g/den.

**Imipenem/cilastatin /relebactam** G+ i G- včetně kmenů ESBL a AMP C, i PSAE, anaeroby + **většina KPC (mimo NDM)**

# Meropenem (Meropenem)

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

T1/2 1 hod, DD: 1-2g 3-4x denně, max. 6g/den v i.v.infuzi

**Meropenem/vaborbactam** G+ i G- včetně kmenů ESBL a AMP C, i PSAE, anaeroby + **většina KPC (mimo NDM)**

# Ertapenem (Invanz)

Má **delší T1/2 – 4 hodiny**, proto DD: 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**

## Doripenem

vyšší účinnost proti pseudomonádám



# 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. Zasahují proti více bakteriálním enzymům. Nedochozí 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

# Indikace meropenem/vaborbaktam imipenem/cilastatin/relebactam

Záložní antibiotika s novými inhibitory, Především pro CPE + kmeny.

## **Meropenem/vaborbaktam (Vabomere) 1g/1g**

- komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy
- komplikované intraabdominální infekce
- nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie
- infekce způsobené gramnegativními bakteriemi, kdy jiná antibiotika nemusí účinkovat

## **Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio) 500 mg/500 mg/250 mg**

- nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie
- infekce vyvolaných aerobními gramnegativními organismy u dospělých s omezenými terapeutickými možnostmi

# Shrnutí: beta-laktamy

Antibakteriální působení:

baktericidní, rychlý efekt, není postATB efekt

Farmakokinetika:

krátká doba působení ( $t_{1/2}$  0,5-2 hod)

působí v krvi a dobře prokrvených tkáních, ne do buněk

Toxicita a nežádoucí účinky:

netoxická ATB, lze podávat dětem, gravidním

alergie (PENs > CEFs)

dysmikrobie (kandidózy, postATB kolitida)

Indikace:

Akutní infekce >> chronické infekce

Těžké infekce, sepse >> lehké a povrchové infekce

# MENINGITIDY

Infekce CNS málo časté, ale závažné

1. meningitida
2. encefalitida
3. mozkový absces

průnik infekčního agens do CNS:

1. z ložiska na periferii :

- **hematogenně** - meningokoky
- **per continuitatem** - ze sousedních orgánů a tkání -  
střední ucho, paranasální dutiny  
- pneumokoky , hemofily
- **podél nervů** - HSV, virus vztekliny

2. přímo - **po poranění** - fraktura lebky ( stafylokoky, nokardie, mikromycety, aspergily)

# MENINGITIDY- Etiologická agens:

1. viry - serózní, aseptická meningitida, meningoencefalitida  
enteroviry, HSV, VZV, v. klíšťové encefalitidy
2. bakterie - purulentní meningitida  
*N. meningitidis*, *S. agalactiae*  
*S. pneumoniae* aj. streptokoky, enterokoky  
*H. influenzae*, stafylokoky, enterobakterie  
*L. monocytogenes*, *P. aeruginosa*  
korynebakterie, anaeroby, *M. tuberculosis*  
- serózní meningitis  
*Leptospira* sp., *Borrelia* sp., *Mycoplasma* sp., *Chlamydia*  
sp., *Rickettsia* sp.
3. mykotické a parazitární organismy  
*Candida* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp.  
*Toxoplasma gondii*, *Naegleria fowleri*



# MENINGITIDY- Klinický obraz

- neurologické příznaky - meningeální sy, porucha vědomí, křeče, bolest hlavy
- kožní projevy - exantém, krvácivé projevy, citlivost
- celkové příznaky - zchvácenost, teplota, zvracení
- zvláštní příznaky novorozenců - spavost, křik, křeče, lenivé sání mléka, tonusové poruchy, centrální poruchy dýchání, vzácně vyklenutá a pulzující fontanela, často asymptomatický průběh!!!

## Důležitá osobní a epidemiologická anamnéza!

- prodělaná otitida, sinusitida, respirační infekt
- úraz hlavy, neurochirurgický výkon
- cestování, vakcinace, kontakty, sezónnost

# Diferenciální diagnostika meningeálního syndromu

- meningismus – meningeální příznaky s fyziologickým likvorovým nálezem při vysokých teplotách - děti
- spondylogenní onemocnění (původ v páteři)
- intrakraniální krvácení
- intrakraniální expanzivní procesy
- jiné - trauma, toxiny, alergické reakce

# Stanovení etiologické diagnózy

- lumbální punkce

**cytologické a biochemické** vyšetření likvoru

meningitida serózní (virová)

buničky

sta

proteiny

↑

glukóza

norm.-mírně snižená

purulentní (bakteriální)

tisíce ( norma  $2-5 \times 10^6$  /l)

↑ ↑ ↑ ( norma 0,15-0,45 g/l)

pod 2 ( norma 2,8-4,4 mmol/l)

**mikrobiologické** – barvení dle Grama, detekce antigenů,  
kultivace

- odběr hemokultury, kultivace výtěru z nosohltanu

- ostatní laboratorní vyšetření – KO+dif., CRP, FW, DIC

# Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina 0-1 měsíc:

Etiologie:

- *S. agalactiae*, *E. coli* a jiné enterobakterie, *L. monocytogenes*  
terapie: **ampicilin** (100mg/kg/d) + **cefotaxim** (100mg/kg/d)  
**ampicilin + gentamicin** (6mg/kg/d)
- *P. aeruginosa* aj. nefermentující tyčky (nozokomiální)  
terapie: **ceftazidim** (100mg/kg/d) +/-  
**aminoglykosidy**)
- *Stafylococcus* sp (nozokomiální)  
terapie: **oxacilin** (100mg/kg) **vankomycin** (60mg/kg/d) +  
intrathekálně)  
**rifampicin**(10mg/kg/d)

# Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina 1 měsíc – 6 let

Etiologie:

*Haemophilus influenzae b*

*Neisseria meningitidis*

*Streptococcus pneumoniae*

*Enterobacteriaceae* - u kojenců do 6 měsíců

Terapie:

**cefotaxim** (200mg/kg/d) , **ceftriaxon** (100mg/kg/d)

**chloramfenikol** (50-80mg/kg/d)

# Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina 6-65 let

Etiologie:

*Neisseria meningitidis*

*Streptococcus pneumoniae*

Terapie:

**cefotaxim** (200mg/kg/d, dospělí maxim. 6x2g )

**ceftriaxon** (100mg/kg/d), dospělí 2x2g, pak 1x2g)

**chloramfenikol** (50-80mg/kg/d, dospělí 4x1-1,5g)

# Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina nad 66 let

Etiologie:

*Streptococcus pneumoniae*

*Neisseria meningitidis*

*Haemophilus sp.*

*Listeria monocytogenes*

enterobakterie

Terapie:

ampicilin (6x2g) + cefotaxim (6x2g)

ampicilin + gentamicin (5-7mg/kg/d)

chloramfenikol (4x1-1,5g)

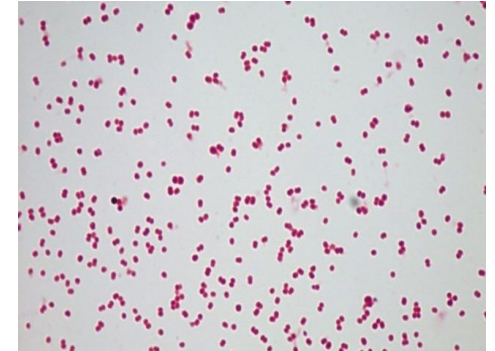
# Meningokoková meningitida

etiologie: *N. meningitidis* sk. A, B, C a další

cílená terapie: **PNC G** ve vysokých dávkách  
**cefotaxim, ceftriaxon**  
(chloramfenikol)

Profylaxe při kontaktu: V- PNC, rifampicin, cipro

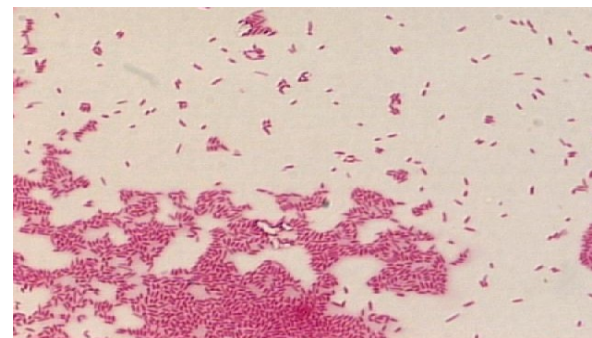
imunizace: meningokoková polysacharidová vakcína  
A+C, nově konjugovaná monovakcína C  
- aspleničtí pacienti  
- rizikové skupiny







# Hemofilová meningitida



etiologie: *Haemophilus influenzae b*

terapie: **ampicilin** – kmeny neprodukující betalaktamázu  
**cefotaxim, ceftriaxon**  
(chloramfenikol)

profylaxe: amoxicilin, při produkci betalaktamáz :  
cefalosporiny p.o. II.g  
aminoPNC s inhibitory betalaktamáz  
rifampicin

imunizace: konjugovaná polysacharidová vakcína  
součást tetravakcíny

# ostatní meningitidy

- shuntová meningitida

etiologie: *Staphylococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*  
terapie: **vankomycin** + intratekálně + **rifampicin**

- basilární meningitida

etiologie: *M. tuberculosis*  
terapie: antituberkulotika

- mykotická meningitida

etiologie: *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*  
*Aspergillus sp.*  
terapie: **amfotericin / flukonazol**

**Děkuji vám za pozornost**