Principy ATB terapie

M. Štefan
KIN ÚVN

Co jsou ATB?

- Obecný název pro látky s antibakteriálním účinkem
  - Účinek na některý z metabolických dějů v bakteriální buňce
  - Působí systémově (lokálně)
  - Přirozené látky (antibiotika v původním smyslu), syntetické látky (chemoterapeutika v původním smyslu)
  - Tzv. selektivní toxicita (minimální nežádoucí účinky pro člověka)

ATB: souvislosti

- Co chceme: účinek na patogenní bakterii (více bakterií) u našeho pacienta
- Co nechceme: účinek na rezidentní mikroflóru (střevní mikrobiom atd.)
  - tzv. *collateral damage*
  - Riziko vzniku rezistence, střevní dysmikrobie (klostridium)
- ATB mají tzv. selekční tlak, tzn. „tlačí“ bakterie k vytvoření mechanizmů rezistence
  - Rezistence může vzniknout u patogenní bakterie či u rezidentní flóry pacienta
  - Riziko endogenní reinfekce/relapsu rezistentním kmenem během ATB léčby či po léčbě
  - Riziko přenosu rezistentního kmene na jiné lidi

Co zvyšuje riziko rezistence?

FAKTORY ZVYŠUJÍCÍ RIZIKO REZISTENCE NA ATB
Příliš krátká či příliš dlouhá léčba
Nízká koncentrace ATB v místě infekce
Široké spektrum účinku ATB
ATB s nízkým prahem vzniku rezistence
Přenos rezistentních kmenů z prostředí/lidí/zvířat

Základní pravidla použití ATB

- Co nejužší spektrum účinku
- Co nejméně nežádoucích účinků
- Adekvátní dávka
- Adekvátní koncentrace v místě infekce
- Adekvátní délka léčby

Principy ATB terapie

- Diferenciální diagnostika
- Mikrobiologická diagnostika
- Další pomocné diagnostické metody
- Urgentní ATB terapie
- Empirická ATB terapie
- Faktory pacienta (věk, komorbidity)
- Vlastnosti ATB (farmakologie, spektrum, průnik)
- Nežádoucí účinky antibiotik
- Úprava ATB dle výsledků mikrobiologických vyšetření
- Délka ATB terapie

You created this PDF from an application that is not licensed to print to novaPDF printer (http://www.novapdf.com)

Empirická ATB terapie

- Střední či těžké infekce; lze použít i u lehkých infekcí, nelze-li zjistit původce
- Jaká bakterie způsobuje nejpravděpodobněji infekci u mého pacienta?
- Liší se geograficky i lokálně
- Alternativní termín je iniciální ATB terapie
- Nutné provést mikrobiologické vyšetření před zahájením ATB terapie !!!
- Úprava ATB terapie dle výsledků
  - Většinou lze tzv. de-eskalovat, tedy použít ATB s užším spektrem účinku
- Příklady indikací empirické ATB terapie: sepse, bakteriální meningitida, pneumonie, infekce močových cest

Význam rezistence pro výběr ATB terapie

- Komunitní versus nozokomiální infekce
- Představa o lokální prevalenci rezistence
- Důležité pro empirickou ATB terapii
- Recentní cestování (Středomoří, Asie,…), užívání ATB, kolonizace rezistentním kmenem v minulosti (anamnéza!)
- Tzv. záložní ATB (široké spektrum účinku, často toxické látky)
- ESBL, CRE, MRSA, VRE

Farmakokinetika

- PK/PD (farmakokinetika, farmakodynamika)
- PK (co dělá organizmus s antibiotikem)
  - ADME (absorpce, distribuce, metabolizmus, eliminace)
- PD (co dělá antibiotikum s mikrobem)
  - Baktericidní či bakteriostatický účinek
  - MIC (minimální inhibiční koncentrace)
- PK/PD: účinek závislý na koncentraci (Cmax/MIC), na čase (t/MIC) a na celkové expozici (AUC/MIC)
  - Příklady: Aminoglykosidy (Cmax), beta-laktamy (t/MIC), tetracykliny (AUC)

Přehled antibiotik

Přehled základních antibiotických tříd
Peniciliny
Cefalosporiny
Karbapenemy
Aminoglykosidy
Glykopeptidy
Fluorochinolony
Nitrofurany
Makrolidy, azalidy
Linkosamidy
Ansamyciny
Oxazolidinony
Sulfonamidy
Nitroimidazoly
Tetracykliny, glycylcykliny
Amfenikoly

Přirozené peniciliny

- Penicilin G (krystalický), prokain PNC G, benzathin PNC G, Penicilin V
- Baktericidní, úzké až střední spektrum
- Použití: streptokokové infekce, aktinomykóza, klostridiová myonekróza, lues
- NÚ: alergie, hyperkalémie (krystalický PNC G), Hoigné syndrom (PNC G)
- Zajímavost: název pochází z jména plísně, která ATB produkuje (*Penicillium)*

Aminopeniciliny

- Ampicilin (i.v.), amoxicilin (p.o.), ampicilin/sulbaktam (i.v., p.o.), amoxicilin/klavulanát (i.v., p.o.)
- Bakteridní, střední až široké spektrum
- Amoxicilin, ampicilin: enterokoky, listerie, některé gramnegativní bakterie
- Kombinované aminopeniciliny: široké spektrum, včetně stafylokoků (!), anaerobů a řady gramnegativních bakterií
- Zajímavost: imunopatologický exantém při EBV viróze (všechny aminoPNC), falešně pozitivní galaktomananový test (amoxicilin/klavulanát)

You created this PDF from an application that is not licensed to print to novaPDF printer (http://www.novapdf.com)

Oxacilin

- Protistafylokokový penicilin
- Baktericidní, úzké spektrum
- Lék volby na stafylokokové infekce
- I.v. podání
- Působí i na streptokoky, ale ne na listerie a enterokoky
- NÚ: alergie, hepatopatie, leukopénie

Piperacilin/tazobaktam

- Patří mezi tzv. protipseudomonádové peniciliny
- Baktericidní, široké spektrum (grampozitivní včetně enterokoků a stafylokoků, gramnegativní včetně PSAE, anaeroby)
- I.v. podání
- Použití: pseudomonádové infekce, smíšené infekce (nitrobřišní, kůže a měkkých tkání)
- NÚ: alergie, hypernatrémie, hypokalémie
- Zajímavost: falešně pozitivní galaktomananový test

Peniciliny: srovnání

- Stafylokoky: OXA, CO-AMOX, CO-AMPI, PIP/TAZ
- Streptokoky: všechny
- Enterokoky: AMINO, PIP/TAZ, (PNC)
- Listerie: AMINO
- Gramnegativní bakterie: nejvíce PIP/TAZ
- Anaeroby: všechny kromě OXA, nejvíce PIP/TAZ

Cefalosporiny

- 5 generací
- Baktericidní, úzké až velmi široké spektrum
- Použití: perioperační profylaxe (1. generace), stafylokové infekce (1. a 2. generace), komunitní infekce (2. a 3. generace), meningitidy (3. generace), některé nozokomiální infekce (3. a 4. generace), MRSA (5. generace)
- Nepůsobí na enterokoky, listerie a anaeroby!
- NÚ: alergie, hematologické, elevace jaterních testů, indukce rezistence (ESBL, MRSA, VRE)
- Zajímavost: název dle plísně *Cephalosporium*

Cefalosporiny 1. a 2. generace

- 1. generace: cefazolin (i.v.), cefadroxil (p.o.)
  - Spektrum: G (+), hlavně streptokoky a stafylokoky, některé G (-)
  - Použití: cefazolin- peroperační profylaxe (1. volba), cefadroxil- infekce kůže a měkkých tkání (alternativa)
- 2. generace: cefuroxim (i.v., p.o.), cefprozil (p.o.)
  - Spektrum: G (+), G (-): cca jako kombinované aminopeniciliny
  - Použití: různé komunitní infekce (alternativa penicilinů)

Cefalosporiny 3. generace

- Cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, (cefoperazon, cefoperazon/sulbaktam, ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam)- všechny i.v.
- Spektrum široké, včetně stafylokoků (cefotaxim, ceftriaxon a cefoperazon) a pseudomonád (ceftazidim, cefoperazon, ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam)
- Použití: různé komunitní a některé nozokomiální infekce, neuroinfekce (!!!), pseudomonádové infekce, biliární infekce (cefoperazon), novější zástupci (ceftzolozan/tazobaktam a ceftazidim/avibaktam) působí i na některé problematické G (-) bakterie (např. ESBL)
- Dobrý průnik do mozkomíšního moku (hl. cefotaxim, ceftriaxon a ceftazidim)
- Zajímavost: cefoperazon může způsobit disulfiramovou (antabusovou) reakci

You created this PDF from an application that is not licensed to print to novaPDF printer (http://www.novapdf.com)

Cefalosporiny 4. generace

- Cefepim (i.v.)
- Duální náboj (zwitterion): dobrý průnik do G (-) bakterií
- Široké spektrum: G (+) vč. stafylokoků, G (-) vč. PSAE, některé multirezistentní kmeny (AmpC)
- Použití: některé nozokomiální infekce
- Riziko neurotoxicity, hl. u pacientů s renální insuficiencí

Cefalosporiny 5. generace

- Ceftarolin (i.v.)
- Spektrum: G (+) včetně MRSA (unikát!), G (-) v rozsahu cefotaximu či ceftriaxonu (tedy ne PSAE)
- Použití: MRSA infekce (1. volba stále vankomycin!)

Karbapenemy

- Imipenem/cilastatin, meropenem, ertapenem- všechny i.v.
- Široké spektrum účinku (včetně problematických gramnegativních bakterií, např. ESBL)
- Použití: jde o záložní antibiotika!, různé nozokomiální infekce
- Obáváme se rozšíření CRE (enterobakterie rezistentní na karbapenemy)
- Pro praxi: imipenem nelze použít k léčbě infekcí CNS (zvyšuje riziko křečí), ertapenem nepůsobí na pseudomonády!
- Pozn.: cilastatin nemá ATB aktivitu, ale zabraňuje degradaci imipenemu lidskou peptidázou

Rifampicin

- Patří do tzv. rifamycinů (ansamycinů)
- P.o. podání
- Baktericidní
- Středně široké až široké spektrum účinku
- Nízký práh vzniku rezistence- nesmí se používat v monoterapii
- Použití: TBC, „biofilmové“ G(+) infekce (zejména stafylokokové), těžká legionelóza
- NÚ: oranžové zbarvení tělních tekutin, flu-like syndrome, hepatotoxicita
- Pozor: indukuje jaterní metabolizmus řady léků (přes CYP450) !!!
- Zajímavost: rifa- pochází z francouzského filmu Rififi, pi- z piperacilinu, - cin je zkráceně –mycin, ansamyciny pocházejí z latinského ansa- (držadlo)- postranní řetězec připomíná držadlo

Glykopeptidy

- Vankomycin (teikoplanin), i.v. podání
- Působí pouze na G (+)
- Baktericidní
- Použití: alternativa beta-laktamů, léčba multirezistentních G (+) bakterií, např. MRSA, léčba klostridiové kolitidy (p.o.)
- Nasycovací dávka, nutné monitorace hladin, spolupráce s farmaceutem
- NÚ: nefrotoxicita, red man syndrome
- Zajímavost: slovo vankomycin pochází ze slov *vanquish* (zničit) a *Streptomyces*

Linezolid

- Patří do tzv. oxazolidinonů
- I.v. i p.o. podání
- Široké spektrum účinku na G (+) bakterie
- Záložní ATB
- Bakteriostatické
- Použití: multirezistentní G (+) infekce (MRSA, VRE)
- NÚ: hematotoxicita, serotoninový syndrom, hepatotoxicita
- Interakce např. s SSRI (serotoninový syndrom), pseudoefedrinem (hypertenzní krize)

You created this PDF from an application that is not licensed to print to novaPDF printer (http://www.novapdf.com)

Tetracykliny

- Doxycyklin (minocyklin)
- P.o. podání
- Široké spektrum účinku
- Bakteriostatické
- Vysoká prevalence rezistence u „typických“ bakterií
- Použití: spirochetové infekce, atypické infekce (rickettsiózy, mykoplazmata, chlamydie), stafylokokové infekce (alternativa), respirační infekce (alternativa), zoonózy (tularémie, brucelóza), malárie
- NÚ: GIT, diskolorace zubů a porucha růstu u dětí (KI do 8 let věku)
- Zajímavost: název pochází z chemické struktury (4 kruhy)

Glycylcykliny

- Tigecyklin (i.v.)
- Chemický derivát tetracyklinů
- Větší odolnost k mechanizmům rezistence
- Působí i na řadu multirezistentních kmenů
- Záložní ATB
- Použití: MRSA, VRE, multirezistentní G (-) bakterie (ne PSAE!), salvage therapy klostridiové kolitidy

Chloramfenikol

- I.v. podání
- Bakteriostatický
- Široké spektrum účinku
- Použití: pouze jako alternativa- např. mozkový absces, rickettsiózy, břišní tyfus, různé multirezistentní bakterie
- NÚ: reverzibilní hematotoxicita, aplastická anémie (cca 1:25 000- 1:40 000), gray baby syndrome

Makrolidy

- Klarithromycin (p.o., i.v.), spiramycin (p.o.)
- Bakteriostatický účinek
- Střední spektrum
- Použití: atypické respirační infekce (chlamydie, mykoplazmata, legionelóza, pertuse), eradikace H. pylori (v kombinaci), kampylobakterióza, alternativa beta-laktamů (tonzilitida, „typické“ pneumonie, infekce kůže a měkkých tkání)
- NÚ: GIT, prodloužení QT intervalu
- Četné interakce: inhibice metabolizmu řady léků (CYP 450)
- Indukce rezistence zejména u „typických“ bakterií!
- Zajímavost: klari- pochází zřejmě z c(h)lamydia, spira- pochází ze spirálovitého vzhledu streptomycety, která produkuje spiramycin

Azalidy

- Podobné makrolidům
- Azithromycin
- Dlouhá perzistence v tkání (dávkování 1x denně, 3denní léčba)
- Použití: jako makrolidy
- Pozor: indukce rezistence (subinhibiční koncentrace v tkáních perzistují dlouho)
- NÚ: GIT, prodloužení QT intervalu
- Interakce: minimální! (oproti makrolidům)
- Zajímavost: aza- pochází z přítomnosti dusíku v molekule, dusík je zodpovědný za perzistenci ve tkáních

Sulfonamidy, trimethoprim

- Kotrimoxazol (trimethorpim + sulfamethoxazol), i.v. a p.o.
- Střední až široké spektrum účinku
- Baktericidní
- Vysoká prevalence rezistence u „typických bakterií
- Použití: „divné antibiotikum na divné patogeny“: listerie, MRSA, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia pseudomallei, Nocarida spp., Tropheryma whipplei, Pneumocystis jiroveci, Cystoisospora belli, po ověření citlivosti: IMC, střevní infekce, respirační infekce, prostatitida, infekce kůže a měkkých tkání, osteomyelitida
- NÚ: Steven Johnsonův syndrom, cytopénie, hyperkalémie!
- Interakce: hyperkalémizující léky
- Trimethoprim k dispozici i samostatně: léčba IMC (ne empiricky)

You created this PDF from an application that is not licensed to print to novaPDF printer (http://www.novapdf.com)

Metronidazol

- Skupina tzv. nitroimidazolů
- Působí jen na anaerobní bakterie (na většinu z nich)
- Baktericidní
- Použití: různé anaerobní infekce event. polymikrobiální infekce (nejčastěji v kombinaci s beta-laktamy), klostridiová kolitida, giardióza, trichomoniáza, amébová dyzentérie/amébový absces
- NÚ: kovová pachuť, antabusová reakce
- Interakce: zvýšení účinku warfarinu
- Zajímavost: antibakteriální účinek zjištěn náhodně u pacientky s trichomoniázou, u které došlo ke zhojení bakteriální gingivitidy během léčby metronidazolem!

Linkosamidy

- Clindamycin (i.v., p.o.), (linkomycin)
- Bakteriostatický účinek
- Působí na G (+) bakterie a anaeroby
- Použití: alternativa beta-laktamů při léčbě G (+) infekcí, anaerobní infekce, inhibice bakteriálních toxinů (plynatá sněť, nekrotizující fasciitida), malárie (v kombinaci)
- NÚ: hořká pachuť, klostridiová kolitida
- Zajímavost: cl- značí přítomnost chlóru (Cl) v molekule

Fluorochinolony

- Ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin (i.v., p.o.)
- Baktericidní
- Široké spektrum účinku- hlavně G (-) bakterie a atypické bakterie, ciprofloxacin působí i na PSAE, moxifloxacin působí na G (+) a anaeroby, nepůsobí na PSAE
- Použití: alternativní ATB na G (-) a atypické bakterie, legionela (1. volba)
- NÚ: klostridiová kolitida, prodloužení QT intervalu, dekompenzace diabetu, ruptura Achillovy šlachy, porucha chrupavek u dětí (KI), selekce rezistence (MRSA, ESBL)
- Interakce: zvýšení účinku warfarinu, potenciace kardiotoxicity (QT interval)

Nitrofurantoin

- Patří do tzv. nitrofuranů
- P.o.
- Baktericidní
- Široké spektrum účinku
- Vysoký práh vzniku rezistence
- Použití: infekce močových cest (cystitida), profylaxe IMC, pozor neproniká do tkání a nedosahuje terapeutických koncentrací v krvi, nelze tedy použití k léčbě urosepse, pyelonefritidy ani prostatitidy!!!
- NÚ: pneumonitida, plicní fibróza, jaterní postižení

Aminoglykosidy

- Gentamicin, amikacin, streptomycin
- I.v.
- G (-) bakterie
- Široké spektrum účinku
- Baktericidní
- Použití: IMC (vč. ESBL), G (-) sepse (většinou v kombinaci s beta-laktamy), synergický účinek u streptokokové a enterokokové endokarditidy (v kombinaci s beta-laktamy), streptomycin léčba TBC
- NÚ: nefrotoxicita, ototoxicita
- Nutnost monitorace hladin, co nejkratší léčba, podávání 1xdenně
- Zajímavost: streptomycin s –y (produkován strepomycetou), gentamicin s –i (produkován Micromonosporou)

ATB na stafylokoky a enterokoky

- MSSA: lék volby oxacilin
  - Kombinované aminopeniciliny, piperacilin/tazobaktam, cefalosporiny (hl. 1., 2., a 5. generace), karbapenemy, clindamycin, kotrimoxazol, rifampicin, doxycyklin, vankomycin, linezolid, daptomycin, tigecyklin
- MRSA: lék volby vankomycin
  - Kotrimoxazol, rifampicin, linezolid, daptomycin, tigecyklin
- Lokální ATB na stafylokoka (MSSA i MRSA): mupirocin mast, použití: kožní infekce, eradikace nosičství z nosu
- Enterokoky: ampicilin, u rezistence na ampicilin se používá vankomycin, na VRE: linezolid, tigecyklin, daptomycin

You created this PDF from an application that is not licensed to print to novaPDF printer (http://www.novapdf.com)

ATB na anaeroby

- Metronidazol (lék volby), klindamycin, peniciliny, karbapenemy, moxifloxacin
- Pozor: Propionibacterium a Actinomyces přirozeně rezistentní k metronidazolu

ATB na MDR G (-) bakterie

- ESBL: karbapenemy (aminoglykosidy)
- AmpC: viz ESBL
- Karbapenemázy: Kolistin (polymyxin E)
- PSAE: PIP/TAZ, protipseudomonádové cefalosporiny, karbapenemy, aminoglykosidy, ciprofloxacin, kolistin

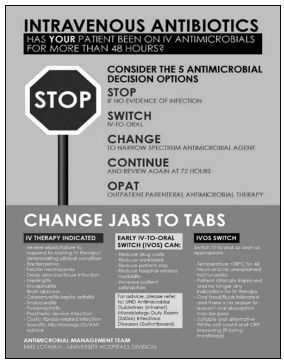
Atypické bakterie

- Atypické bakterie: špatně kultivovatelné (nebo nelze kultivovat vůbec), intracelulární patogeny (většina z nich), některé nemají buněčnou stěnu (mykoplazmata)
- ATB na tuto skupinu bakterií musí pronikat do lidských buněk a/nebo působit na jiný mechanismus než buněčnou stěnu
- Makrolidy, doxycyklin, (fluorochinolony, chloramfenikol, rifampicin)
- Atypické pneumonie (makrolidy nebo doxycyklin), atypické urogenitální infekce (to samé), rickettsie (doxycyklin), legionelóza (fluorochinolony či makrolidy).

4C: ATB s největším rizikem klostridiové kolitidy

- Clindamycin
- Cefalosporiny
- Co-amoxicilin, Co-ampicilin
- Ciprofloxacin a další fluorochinolony

Děkuji za pozornost



You created this PDF from an application that is not licensed to print to novaPDF printer (http://www.novapdf.com)