



# ATB v léčbě sepse

Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK  
FN Na Bulovce, Praha

# Patofyziologické souvislosti

## Sepse (klasická koncepce):

vyplavování mikrobů do krevního řečiště po pomnožení v primárním ložisku (vzácněji přímý přestup do krve a množení v cirkulující krvi)

- velká nálož bakterií v organismu
- bakterie se rychle množí
- bakterie jsou v planktonické formě
- selhání imunity
- riziko septických metastáz
- cytokiny, změny mikrocirkulace
- riziko MOF



# Patofyziologické souvislosti

## Sepse (klasická koncepce):

vyplavování mikrobů do krevního řečiště po pomnožení v primárním ložisku (vzácněji přímý přestup do krve a množení v cirkulující krvi)

- velká nálož bakterií v organismu
- bakterie se rychle množí
- bakterie jsou v planktonické formě
- selhání imunity
- riziko septických metastáz
- změny mikrocirkulace
- riziko MOF

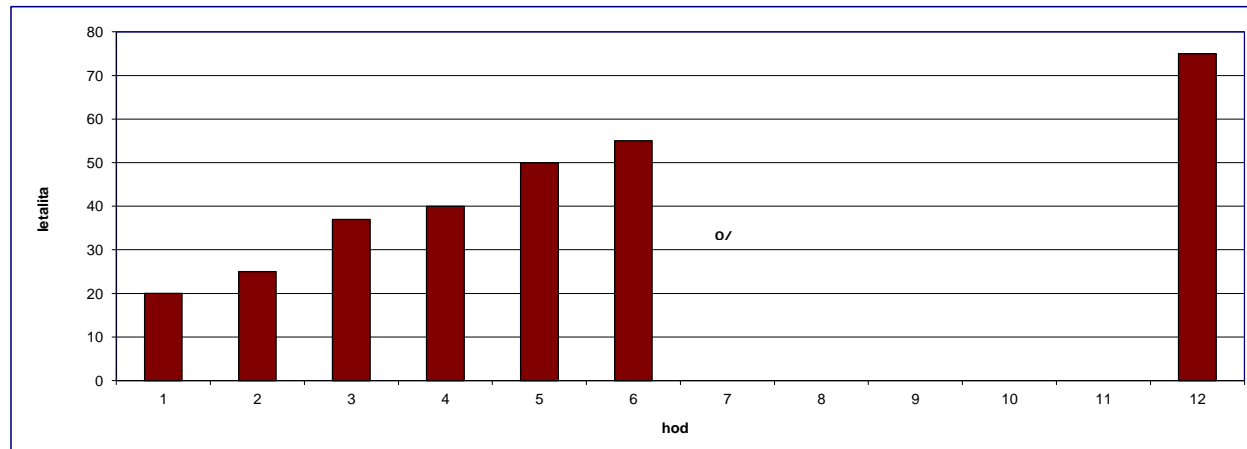
## dopady pro ATB terapii

- riziko rezistence
- stěnová ATB
- nepotřebujeme průnik
- cidní ATB, nezávislá
- ATB neuvolňující LPS
- netoxická ATB

# Co potřebujeme ?

- rychle zahubit bakteriální populaci

*Kumar A, et al. Crit Care Med. 2006 Jun; 34(6): 1589-96*

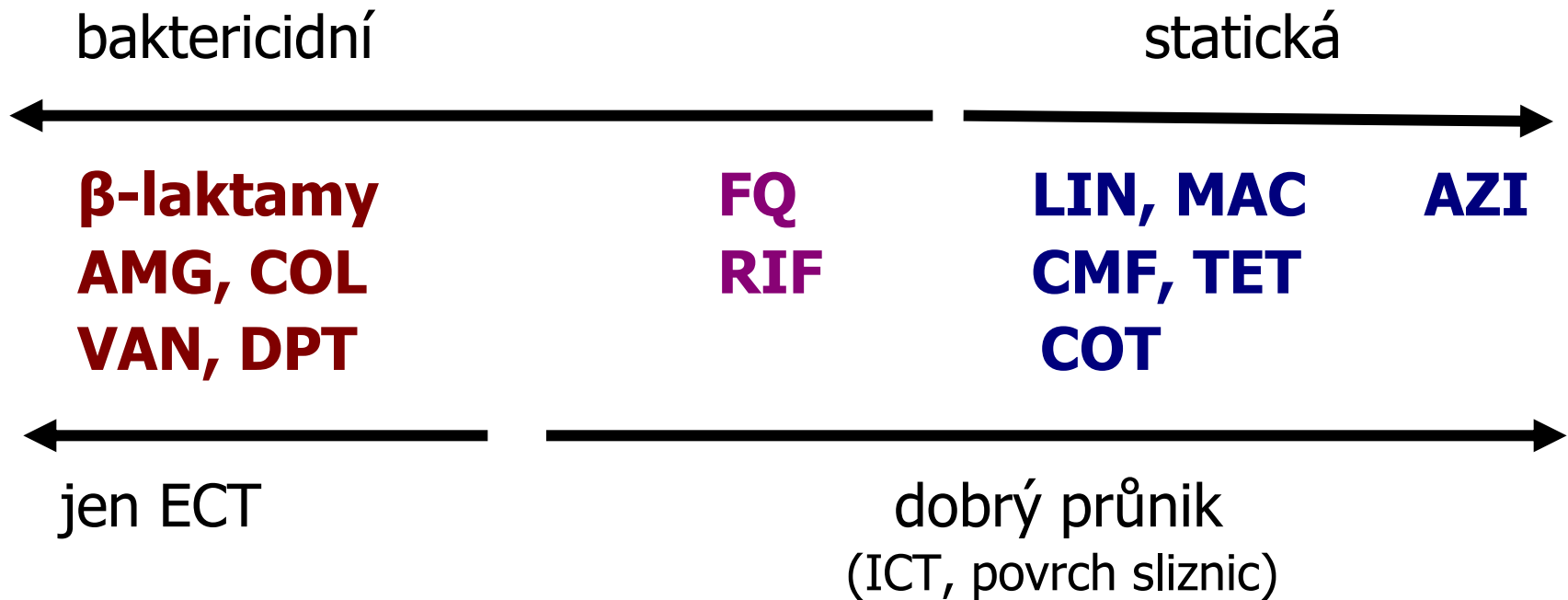


Pozor: Podání ATB ještě neznamená zahubit bakterie !

- zabít především bakterie v krevním řečišti  
analogie s imunitní odpovědí: IgM vs. IgG

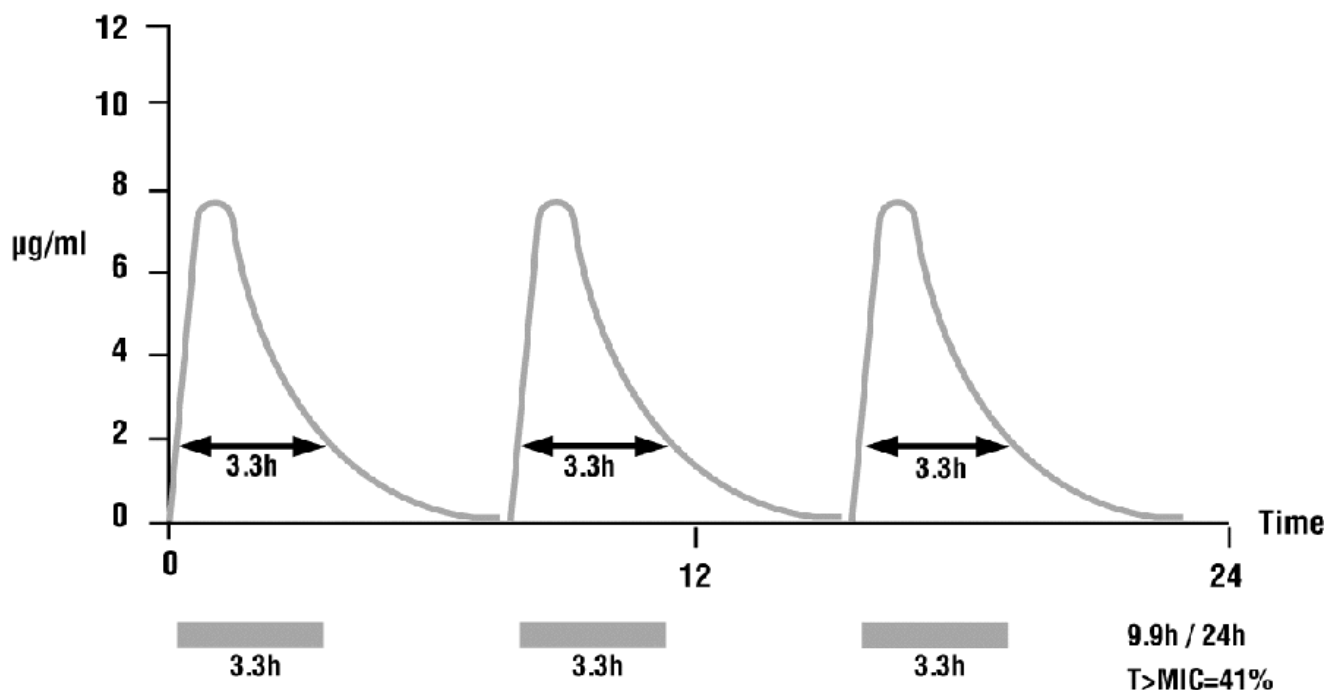


# Rozdělení ATB podle Pk/Pd



# Beta-laktamy v léčbě sepse

- účinek úměrný době nad MIC, minimální PAE
- při  $t_{1/2} < 1$  hod nutno podávat po 4 hodinách
- prodloužená doba infuze



# Beta-laktamy v léčbě sepse

- účinek úměrný době nad MIC, minimální PAE
- při  $t_{1/2} < 1$  hod nutno podávat po 4 hodinách
- prodloužená doba infuze
  
- netoxičnost (vhodná pro každého)
- minimum lékových interakcí
- možnost podání vysokých dávek
- v sepsi požadavek na dosažení MBC (4násobku MIC)
- rizika: alergie, flebitidy, CDI

→ **léky první volby**

K dispozici je řada různých přípravků ...

# Aminoglykosidy v léčbě sepse

## a) Gram- a *S. aureus*: baktericidní působení

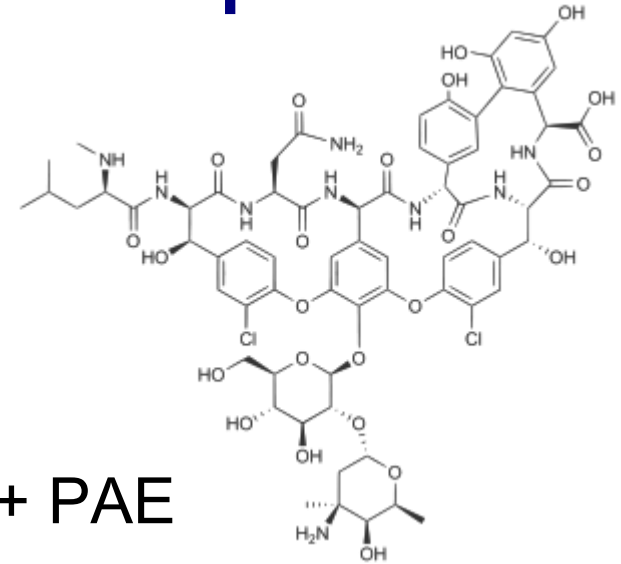
- rychlý účinek, nezávislý na velikosti inokula
- účinek úměrný vrcholu, dlouhý PAE
- once daily
- efekt první dávky
- GEN: 5-7 mg/kg/d, AMI: 15-30 mg/kg/d
- podávat jen několik dní

## b) streptokoky, enterokoky: požadavek na synergii

- kombinace se stěnovými ATB
- 2-3 denní dávky
- GEN: 3 mg/kg/d, AMI: 10 mg/kg/d
- trough serum concentrations: <1 mg/L



# Glykopeptidy v léčbě sepse



## Vankomycin

- působí jen na Gram+
- účinek úměrný době nad MIC, + PAE
- red man syndrom
- toxicita omezená, přesto měřit hladiny
- trough serum concentrations: 15-20 mg/L

*Rybak M, et al. Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66: 82-98*

## Teikoplanin

- pomalejší nástup, vhodný pro OPAT, ne u sepsí

# Změny farmakokinetiky při sepsi

## Distribuční objem

- otoky (různý původ)
- pleurální výpotky
- ascítés
- sepse (interstic. edém)
- ARDS, UPV
- gravidita, kojenci
  
- sekvestrace tekutin
- obezita
- stáří
- dehydratace

## Rychlost eliminace, $t_{1/2}$

- hyperkinet. cirkulace (fyzická zátěž, gravidita)
- kompenzovaná sepse
- děti
- forsírovaná diuréza
  
- renální insuficience
- hypotenze, šok
- jiný důvod ↓ filtrace
- novorozenci
- věk nad 65 let

**Při sepsi je poddávkování nebezpečnější než předávkování !**

# Iniciální ATB léčba komunitní sepsy

- běžné patogeny, standardní citlivost
- lze očekávat, že pacient reaguje na infekci standardně

## **Pravděpodobná G- etiologie (*E. coli* a jiné enterobakterie)**

- snížené trombocyty, DIC
- hypotenze, šok
- zdroj: ledviny, žlučové a močové cesty

CEF 3. gen (CTX, CTR)

CEF 3. gen (CTX, CTR) + AMG

Předpokládáme-li spoluúčast anaerobů (smíšená infekce)

- jaterní absces, perforace střeva, gynekol. infekce

CEF 3. gen + MET

PIP/TAZ

# Iniciální ATB léčba komunitní sepse

- běžné patogeny, standardní citlivost
- lze očekávat, že pacient reaguje na infekci standardně

## **Pravděpodobná G+ etiologie (streptokoky, *S. aureus*, ...)**

- normální trombocyty
- vícečetné embolizace, septické metastázy
- doprovodný makulopapulózní exantém, enantém
- zdroj: ORL, IE, kosti a klouby

OXA + AMP

AMP/INH + AMP

AMP/INH + AMP + GEN

VAN

# Zvláštní případy komunitní sepse

## Důvodné podezření, že původcem nemoci je producent nebezpečných toxinů

- plynatá sněť
- streptokoková sepse (masožravé streptokoky)
- Gram+ sepse s hypotenzí, exantémem, DIC, MOF (TSST-1, PVL, ...)  
→ podat ATB zastavující proteosyntézu  
(linezolid;; penicilin + klindamycin)

## Pacient má těžký defekt imunity (zvl. PMN, cytokiny, ne AIDS)

- cytostatická léčba
- tzv. biologická léčba  
→ podat ATB účinné na pseudomonády  
(evt. + antimykotikum)

# Iniciální ATB léčba nozokomiální sepsy

Data pro rozhodování:

- bakteriální osídlení daného pacienta
- výskyt patogenů na daném oddělení
- pravděpodobný zdroj sepsy

Možnosti rychlé diagnostiky velmi omezené (citlivost ??)  
Nutnost rychlé (do 1 hod) a přitom účinné léčby

IMI/CIL, MER (evt. cefepim)

IMI/CIL, MER + VAN

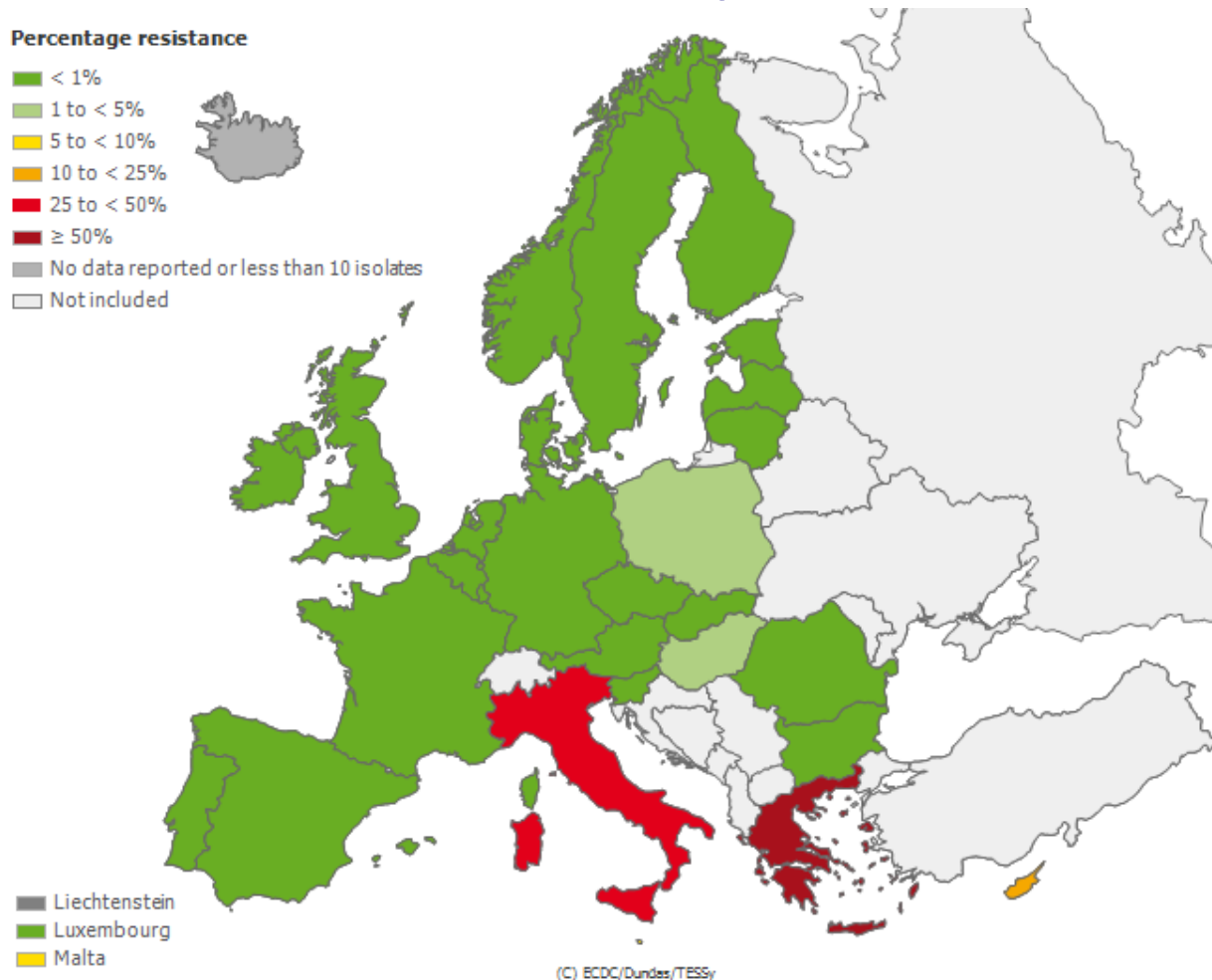
IMI/CIL, MER + MET

COL + VAN

**Vzájemná izolace pacientů !!!**



# Pacienti z podezřelých destinací



Riziko enterobakterií rezistentních ke karbapenemům!

# Druhá fáze léčby – likvidace ložiska

- chirurgický zákrok
  - ATB s dobrým průnikem do tkání
- a) ATB omezeně pronikající do tkání:  $c_{\text{tkáně}} \approx 30-60 \% C_{\text{séra}}$   
 **$\beta$ -laktamy** vhodné držet/zvýšit dávkování!  
**VAN, COL, AMG**: malá účinnost
- b) ATB dobře pronikající do tkání:  $c_{\text{tkáně}} \approx 60-100 \% C_{\text{séra}}$   
**tetracykliny, CLMF, COT, MET, RIF, FQ**
- c) ATB koncentrovaná v leukocytech:  $c_{\text{tkáně}} > C_{\text{séra}}$   
**makrolidy, linkosamidy**
- d) ATB se zvýšenou afinitou k plicní tkáni:  $c_{\text{tkáně}} > C_{\text{séra}}$   
**LNZ, MOX**



