

Antimikrobiální terapie 2

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 11.3.2009

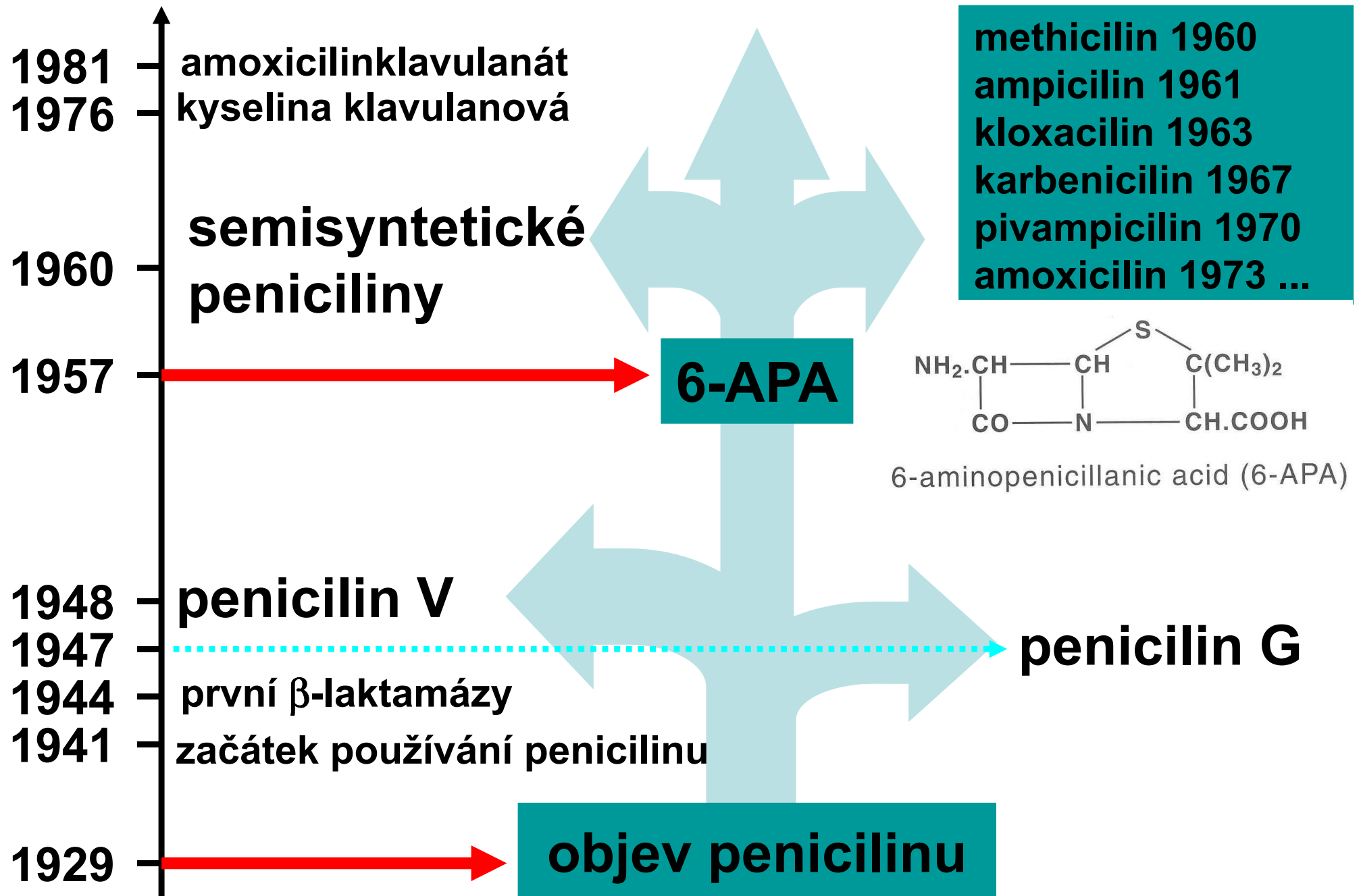


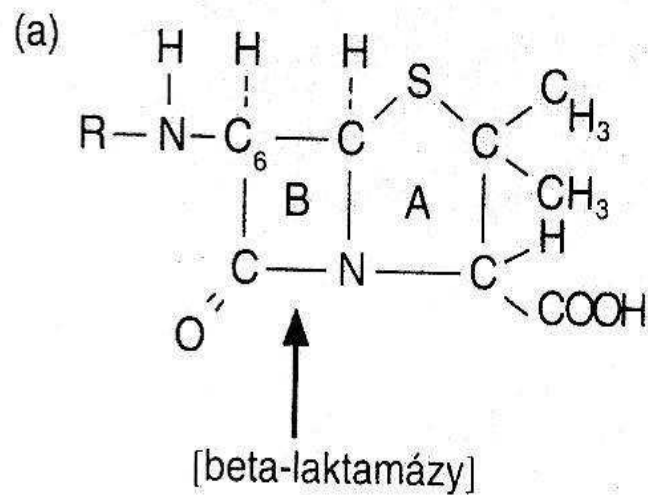
Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Peniciliny

- Betalaktamová ATB, původně produkty hub- *Penicillium notatum*
- Struktura - vždy čtyřčlenný betalaktamový kruh, který se u PNC spojen thiazolidinovým pětičlenným kruhem
- Mechanismus účinku – inhibice tvorby buněčné stěny - vazba na PBP, což jsou nosiči enzymů transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy, které jsou zodpovědné za syntézu peptidoglykanu (součást bakteriální stěny), vazba na PBP ireverzibilní, účinek baktericidní
- nejpoužívanější antibiotika
- baktericidní, rychlý nástup účinku, krátký postantibiotický efekt, netoxická

Od objevu penicilinu ...





**Kyselina 6-amino-
penicilanová**

(štěpením vzniká neaktivní
kyselina penicilanová)

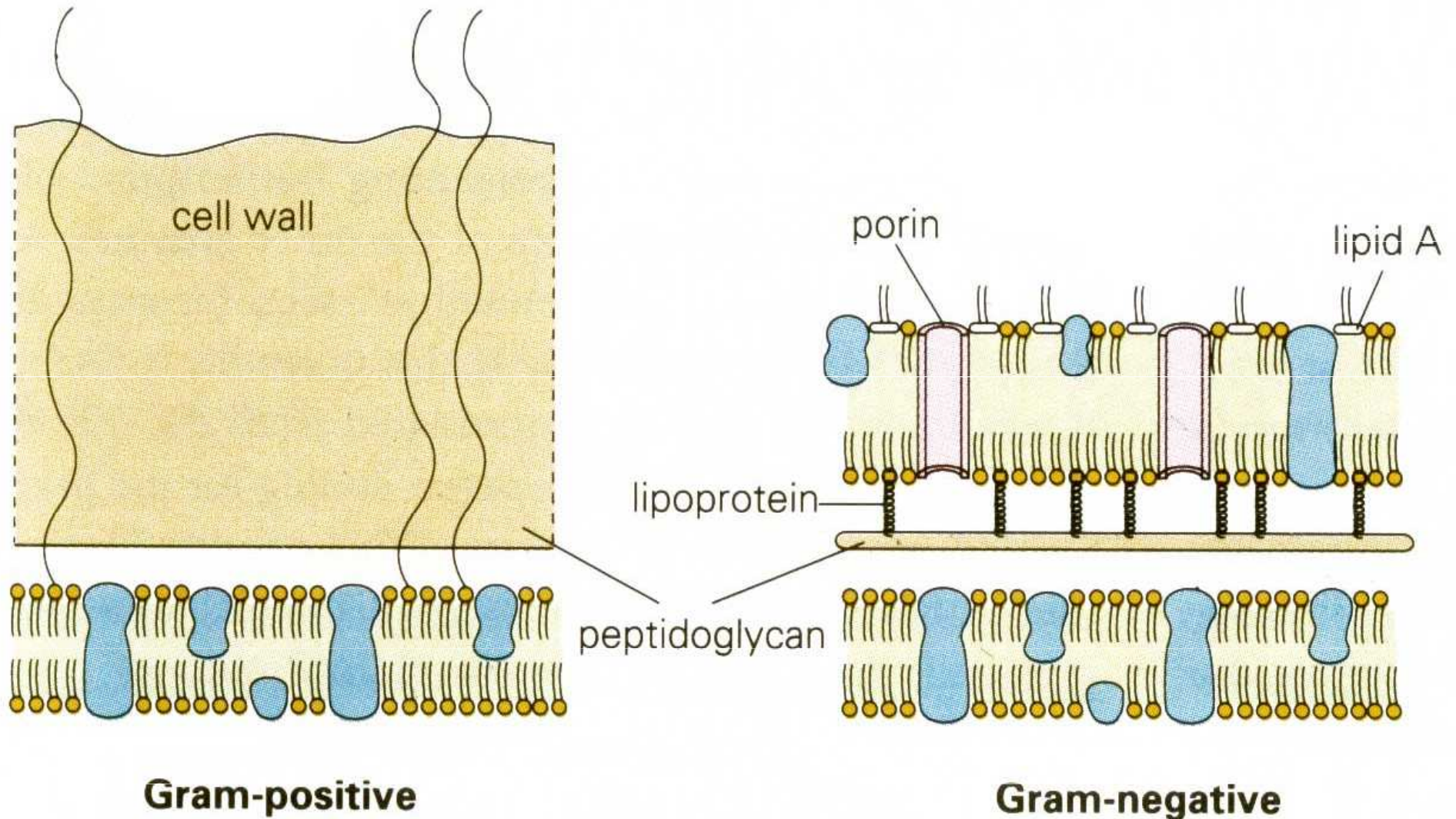
poloha 6 vyznačena

A - thiazolidinový kruh

B - beta-laktamový kruh

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)



Základní peniciliny

- Relativně úzké spektrum
- Některé nestálé v kyselém prostředí žaludku
- **Biologická dostupnost (F)** (podíl metabolicky nezměněného léčiva z podané dávky, který se po podání dostane do systémové cirkulace) úměrná kvalitě lékové formy (**30 - 60 %**)
- **Vazba na bílkoviny plazmy 65 - 80%** (ATB se reverzibilně váží na bílkoviny plasmy, dynamický proces, v plasmě se neustále obnovuje rovnováha mezi volným a vázaným podílem farmaka. Volný podíl farmaka v plasmě vytváří rovnováhu s volným podílem farmaka ve tláních, vázaný podíl antibiotika je údajně neúčinný, měla by působit jen volná frakce, ale neplatí to zcela)
- Krátký **eliminační poločas (0,5 - 1,0 h)** **Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$)** určuje dobu, za kterou poklesne množství farmaka v těle (koncentrace v krvi) na polovinu své počáteční hodnoty
- Stále v indikovaných případech lék volby
 - ***Streptococcus pyogenes*** a další hemolytické streptokoky, pneumokoky, meningokoky, listerie, treponemy, gonokoky, difterie, anthrax, aktinomykózy

Terapeutické koncentrace antibiotika a vztah k MIC

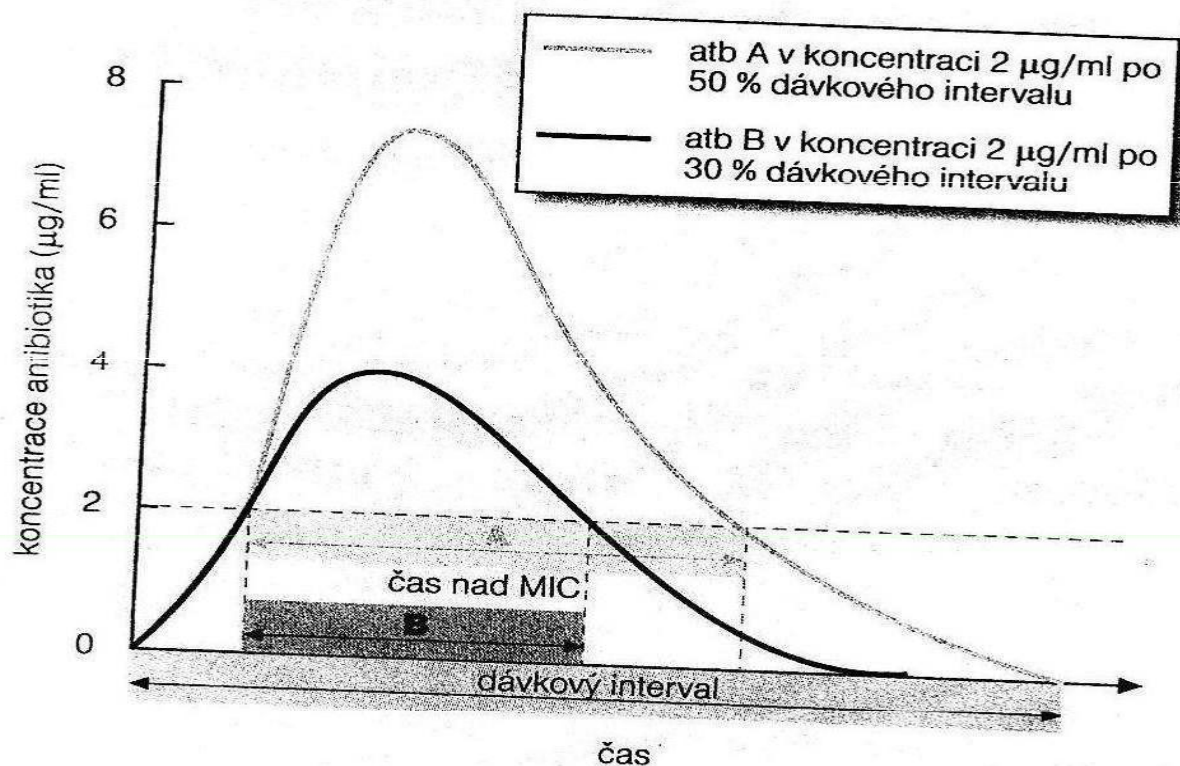
- **MIC** ATB je měřítkem jeho vnitřní aktivity proti danému patogenu **in vitro**
- **In vivo** je klinická účinnost ATB ovlivněna farmakokinetikou (**PK**) a farmakodynamikou (**PD**) a **odpovědí makroorganismu**
- **PK** se vztahuje k absorpci, distribuci a eliminaci léčiva, proto určuje časový průběh koncentrací léčiva ve tkáních a těl. tekutinách
- **PD** popisuje vztah mezi koncentrací léčiva v plasmě a farmakologií, resp. toxikologií tj, jeho účinkem
- **PK a PD parametry dohromady určují bakteriologický účinek in vivo**

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
- Neboli: 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**

Peniciliny, antibiotika závislá na čase

Peniciliny



Obr. 9 Výpočet „času nad MIC“ na podkladě korelace sérové koncentrace antiinfektiva (PK) a citlivosti patogenu k danému antiinfektivu (vyznačeno jako MIC) [20, 21]

- Terapeutické koncentrace PNC by se proto 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**

Protistafylokok.

OXA

Rozšíř.spektrum

**aminoPEN
protipseudom.**

**AMP
PIP**

Kombin. s inh.

AMP/INH, PIP/INH

Základní peniciliny

- **Acidolabilní (inj.)**
 - **Benzylopenicilin (Penicilin G) ve vodě dobře rozpustný, i.v.**
 - **Prokain benzylopenicilin (24 h) ve vodě těžko rozpustný sůl, s prokainem, pouze i.m.**
 - **Benzathin-benzylopenicilin (Pendepon compositum) (na konci a profylaxe) suspenze krystalů pouze pro i.m.**
- **Acidostabilní (p.o.)**
 - **Fenoxymethylpenicilin (V-penicilin) (4 - 6 h...8 h)**
 - **Benzathin-fenoxymethylpenicilin (Ospen) (6 - 8 h) draselná sůl PNC V s prodlouženým účinkem**
 - **Penamecilin (Penclen) (8 h)**

Základní peniciliny

- Draselná sůl benzylpenicilinu (Penicilin G...)
 - Obsah draslíku: v 1 g (t.j. 1,67 MIU) draselné soli je obsaženo 2,7 mmol K!
 - Při obvyklém dávkování 2 - **30** MIU po 4 - **6** h, t.j. cca **120** MIU je podáno **134,1** mmol K/24h!
- Prokain benzylpenicilin
 - možnost alergie i na prokain

Oxacilin (Prostaphylin)

- Protistafylokokové ATB, špatně se vstřebává ze zažívacího traktu, pouze v i.v. formě
- Eliminován ledvinami ale v 10% i žlučí
- Obvyklé dávkování 500-1000mg 4-6x denně, závažné inf.až 12-18g
- Endokarditida -lépe 2g 6x než 3g 4x

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 G-PEN

- ↓ *Str. pyogenes*
- ↓ *Str. pneumoniae*
- Neisseria* spp.
- Actinomyces* spp.
- Clostridium* spp.
- ↑ *E. faecalis*
- ↑ *L. monocytogenes*
- ↑ *H. influenzae*
- ? spirochety

... a dále:

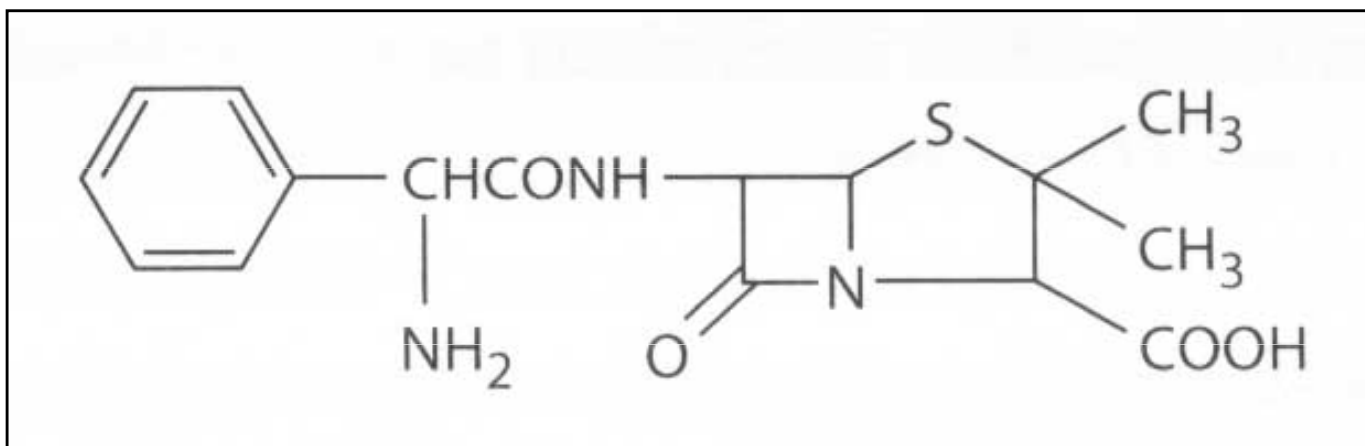
- + *E. coli*
- + *Proteus mirabilis*
- + *Salm. enterica*
- + *Shigella* spp.
- + *H. pylori*
- *Proteus indol*+
- *Klebsiella* sp.
- *Enterobacter* sp.
- *Citrobacter* sp.
- *Bacteriodes fragilis*

Ampicilin

acidostabilní (odolný vůči ↓ pH), takže jej lze aplikovat i.v. i per os, ale vstřebává se pouze 58%, (po jídle méně), proto dnes jen v i.v. formě, hodin vyluč. močí 70-80% , 20% žlučí, 10% metabol. v játrech
dobře proniká do tkání

Po i.v. dosahuje max. sérové koncentrace (C max) za 30 min, interval podání 4-6 hod

obvyklé dávkování 1-2g á 4-6 hod, DD až 24 g/den (~30 MIU PEN)

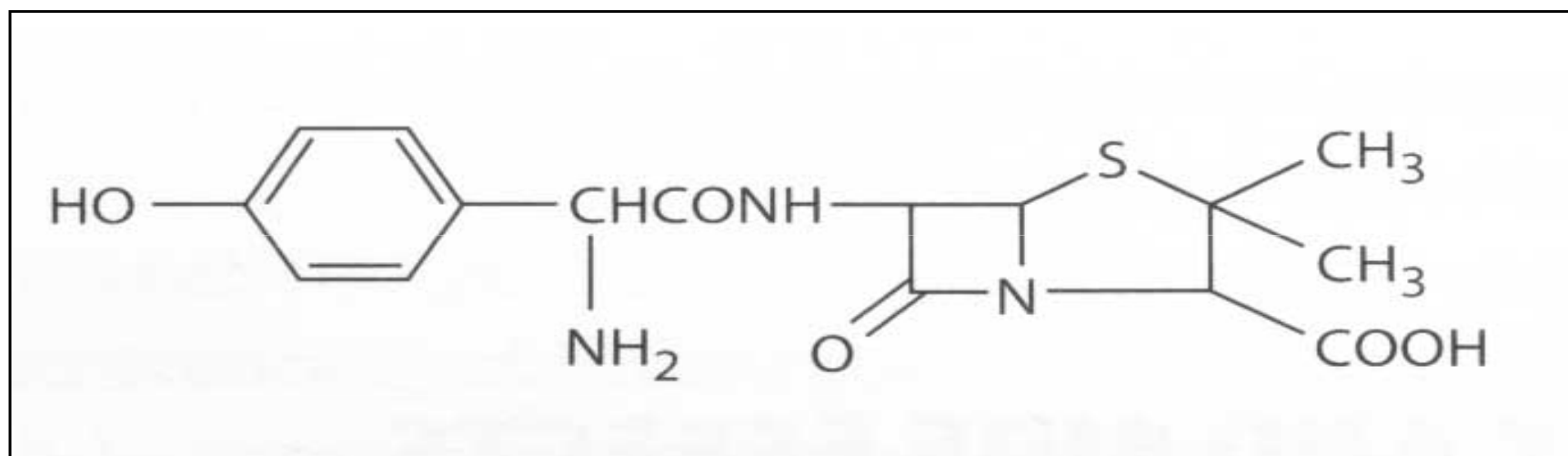


Amoxicilin (p-hydroxy-AMP)

vstřebávání 80% (vs. 40%), 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



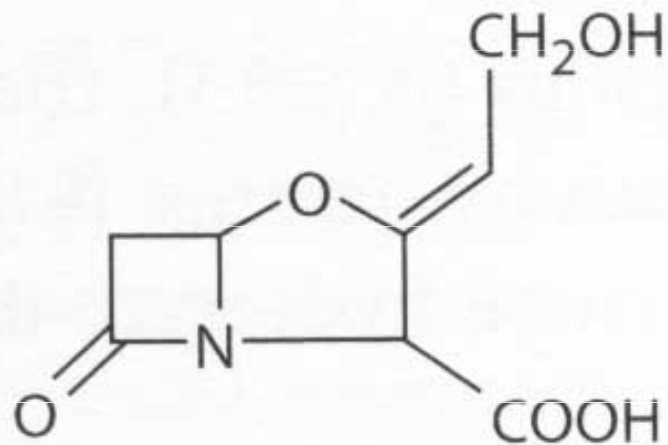
Nežádoucí účinky

- **GIT: 2-10%: nauzea, zvracení, průjem (AMP: postATB kolitida u 0,5% pac.)**
- **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.**
- **blok enterohepatálního oběhu steroidů selhání orální antikoncepce**

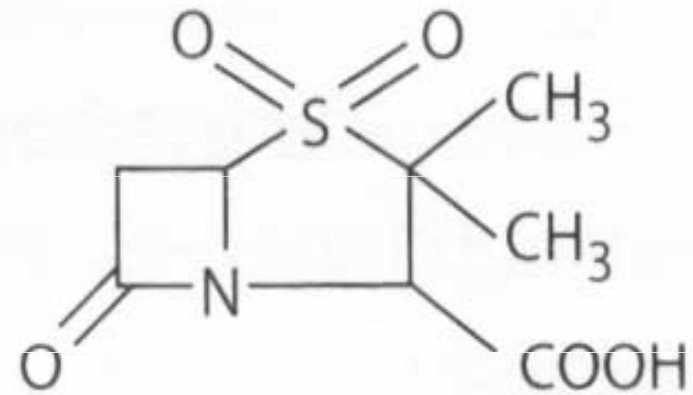
Vznik rezistence na betalaktamová antibiotika

- **Enzymatický typ** tj. produkcí inaktivačních enzymů (**betalaktamáz**), které zničí veškerá betalaktamová ATB, nestabilní vůči betalaktamázám. Hlavní cíl betalaktamových ATB jsou **PBP(proteiny vážící peniciliny)**. Hlavní příčinou rezistence u G+ i G-
- **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**
-

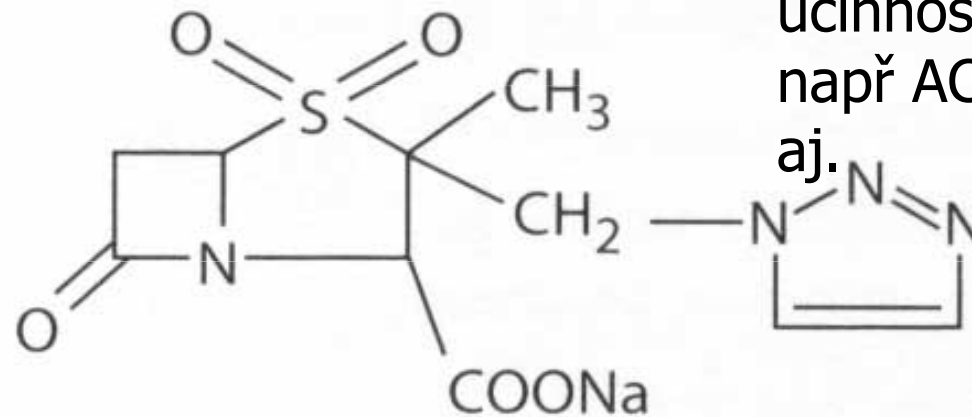
Inhibitory β -laktamáz



kyselina klavulanová,
žádná ATB účinnost, jen
ochrana



Sulbaktam
má i ATB
účinnost
např ACBA
aj.



tazobaktam žádná ATB účinnost, jen
ochrana

Amoxicilin + kys. klavulanová

1981 – Augmentin (Beecham → GSK); obdobná farmakokinetika AMO a CLA

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, NÚ

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

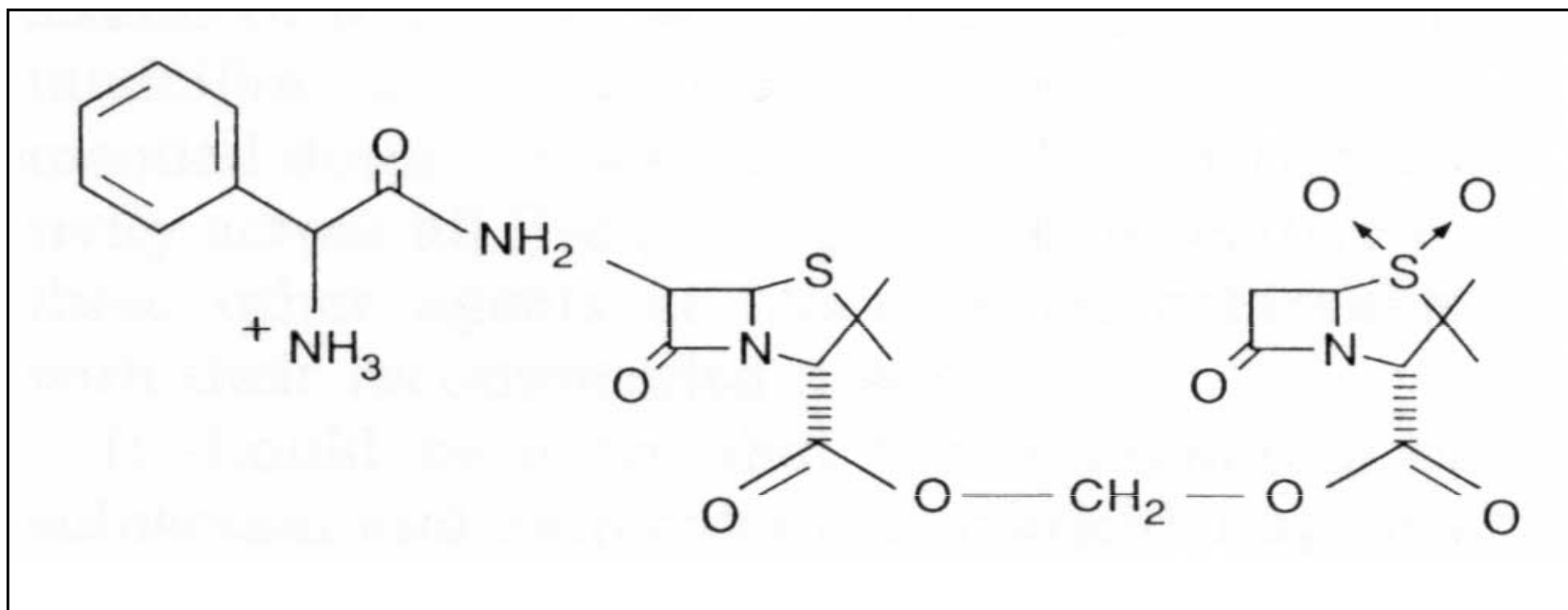
Ampicilin + sulbaktam

1987 – Unasyn (Pfizer)

i.v.: 1,5 g, hmotn. poměr AMP/SLB je 2:1

p.o.: sultamicilin, tbl á 375 mg

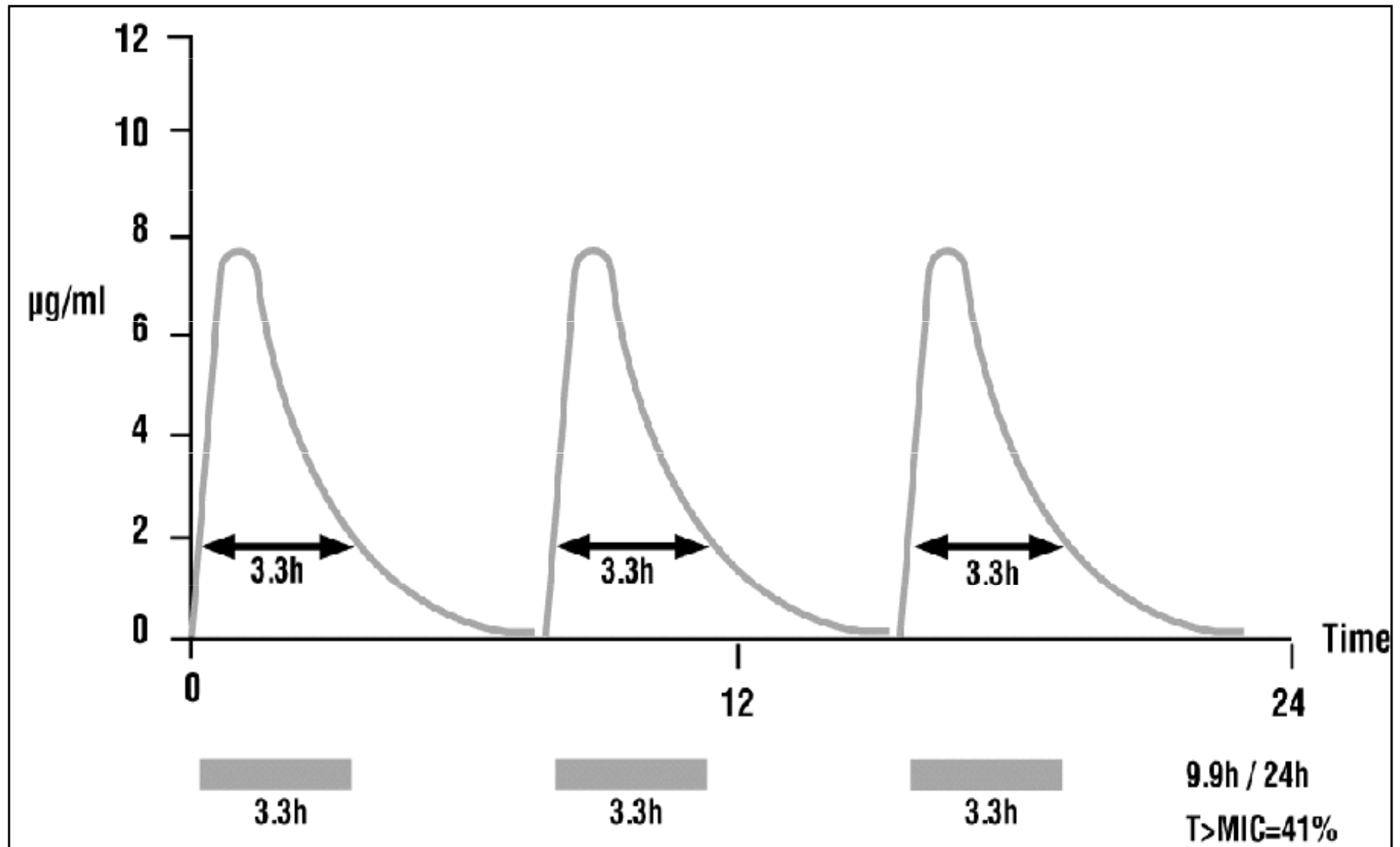
fixní poměr AMP 220mg : SLB 147 mg



Režimy při orální léčbě

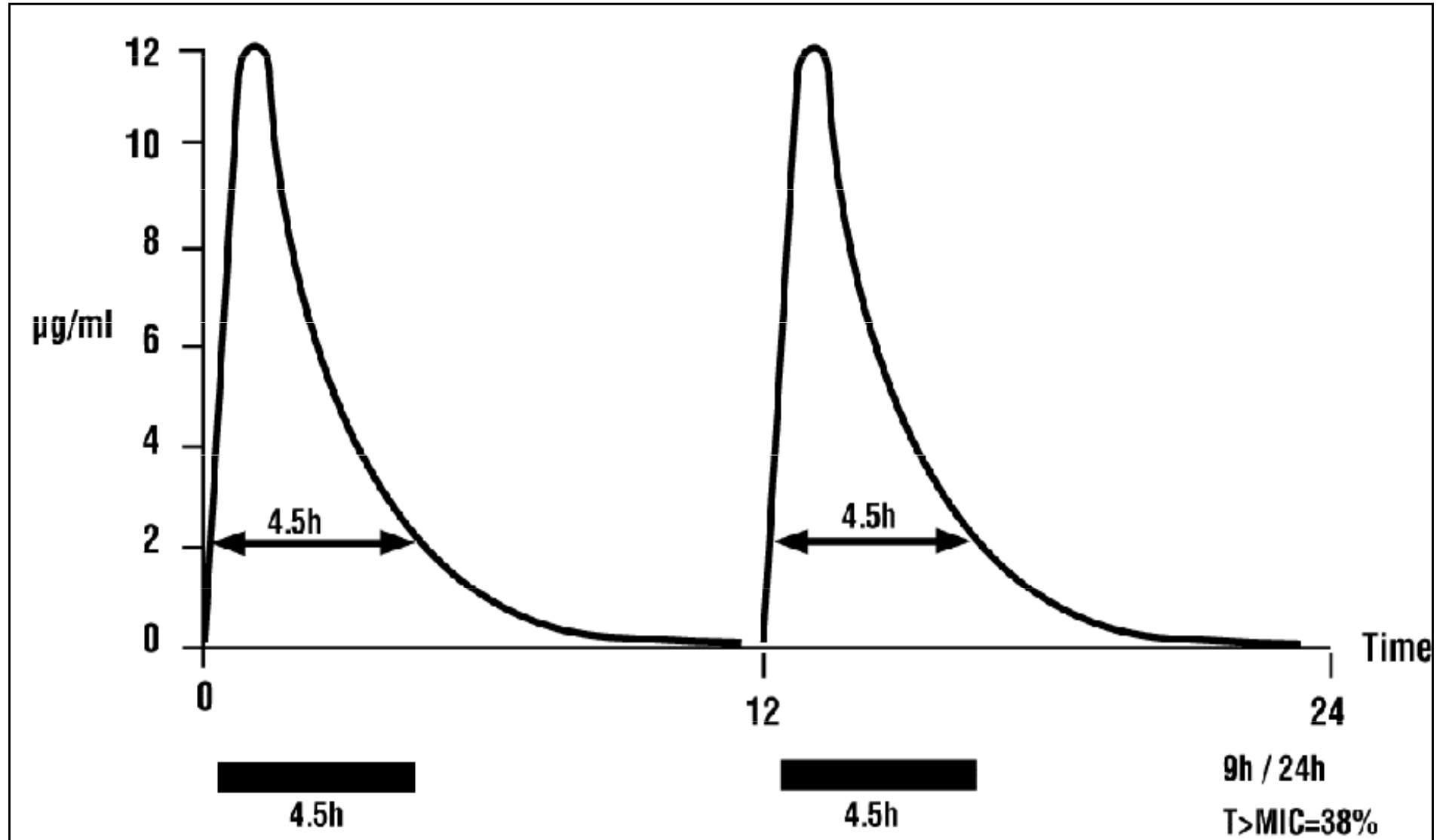
	Dopor. režim	Dávka ATB	ATB/den
AMO (referenční)	3x 500 mg	3x 500 mg	1.500 mg
AMO/CLA	3x 375 mg	3x 250 mg	750 mg
	3x 625 mg	3x 500 mg	1.500 mg
	2x 1 g	2x 875 mg	1.750 mg
AMP/SLB	2x 375 mg	2x 250 mg	500 mg
	2x (2x 375)	2x 500 mg	1.000 mg

Augmentin 3x 625 mg



(Drusano & Craig 1997)

Augmentin 2x 1g



(Drusano & Craig 1997)

Praktický význam hodnoty T nad MIC

- Je docíleno koncentrace nad MIC pro mikroorganismus s MIC 2 mg/l po dobu asi 40% dávkového intervalu a to jak při dávce 3x denně 500 mg tak při dávce 875 mg 2x denně ko-amoxicilinu.
- Pozor na selekční okna!

Doporučení k dávkování

A) orální léčba

AMO/CLA

3x 625 mg jen lehké infekce

**4x 625 mg compliance?(dodržení
léčebného režimu)**

2 x 1g intermitentní režim

3 x 1g O.K. (2,5 g AMO)

tbl. s řízeným uvolňováním

**AMP/SLB: dávky 1,5 g ampicilinu/den je
dosaženo až při režimu 3x 2 tbl.**

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 (8g AMP/d)

max. dávka: AMO/CLA: 4x1,2(4gAMO/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**
- **Širokospeké spektrum G+ i G- i PSAE**
- **Dobrý průnik do tkání, vazba na bílkoviny plasmy z 16-22%**
- **Cmax: za 40-60 min po i.m.**
- **intervaly podávání á 6-8 hod**
- **vyluč. 80% močí,20% žlučí**

- **Není odolný vůči ESBL ani MRSA a VRE**
- **Indikace: závažné nemocniční infekce**

Základní peniciliny

- **Indikace:**

**Konsensus používání antibiotik I.
Penicilinová (betalaktamová) antibiotika.**

HOZA 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.**

Zadavatelé:

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

Infekce dýchacích cest

- Přesnější je mluvit o **zánětech dýchacích cest**, s narůstající alergizací populace může mít konkrétní onemocnění stejně dobře infekční nebo alergickou příčinu případně alergický zánět může navazovat na infekční. V běžné praxi není vždy možné tyto situace na první pohled odlišit, zvláště u onemocnění horních dýchacích cest
- **Bateriální, virové a alergické noxy indukují zánětlivou odpověď sice různými cestami, konečný efekt je však navzájem klinicky velmi podobný.**

Etiologie respiračních nákaz

- **Zhruba v 80% virová etiologie**, zapomíná se na to, zvláště u faryngitidy, bronchitidy, a v menší míře i u sinusitidy a otitidy
- 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.

Přehled hlavních patogenů

Bakteriální

Str. pyogenes

Str. pneumoniae

H. influenzae

M. catarrhalis

Staph. aureus

Legionella

B. pertussis

C. diphtheriae

M. pneumoniae

Chl. pneumoniae

Viry

Rhinoviry

Koronaviry vč. SARS

RS virus

Parainfluenza 1,2,3

Metapneumovirus

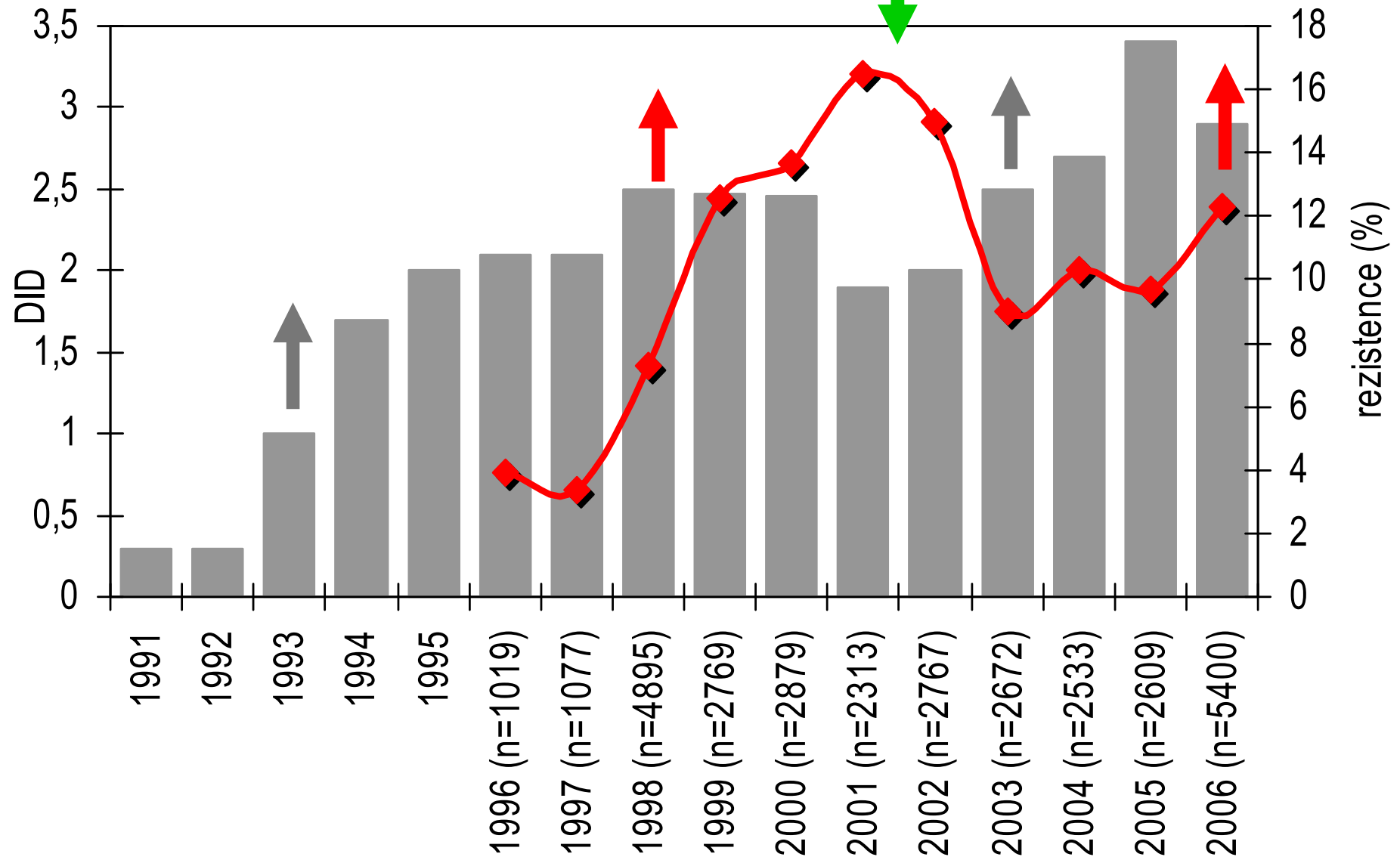
Influenza vč. aviární

Adenoviry

Úvodní antibiotická léčba infekcí dýchacích cest

Dg.	Původce	ATB volby	chyby
angina	<i>S.pyogenes</i>	penicilin	aminopeniciliny makrolidy (1.v.)
sinusitida	<i>S.pneumoniae</i>	amoxicilin	makrolidy (1.v.)
AOM	<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i>		
bronchitida	viry	-	léčba ATB

Spotřeba makrolidů (J01FA) a rezistence *Streptococcus pyogenes*



■ spotřeba (DID) ◆ rezistence (%)

Úvodní antibiotická léčba infekcí dýchacích cest

Dg.	Původce	ATB volby	chyby
angina	<i>S.pyogenes</i>	penicilin	aminopeniciliny makrolidy (1.v.)
sinusitida	<i>S.pneumoniae</i>	amoxicilin	makrolidy (1.v.)
AOM	<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i>		
bronchitida	viry	-	léčba ATB