



# **Základy antimikrobiální terapie 2**

---

**Antibiotika, obecné rozdělení, PK/PD  
parametry, breakpointy, interpretace...**

**11. 3. 2014**

**Renata Tejkalová**

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



# Antibiotikum-definice

---

**Substance biologického, semisyntetického nebo syntetického původu, která vykazuje **selektivní toxicitu proti bakteriím** a je tudíž potenciálně použitelná k léčbě infekcí.**

**Desinficiencia a antiseptika nejsou do této definice zahrnuty.**

**Antiinfektiva:** antibiotika  
antivirotika  
antimykotika  
antiparazitika

**Antibiotika mají ve skupině léčiv unikátní postavení- jejich podání ovlivňuje nejen makroorganismus, ale celou populaci**



# Antibiotika

---

a) Všechny léky působí na organismus člověka, pouze **ATB působí na mikroby** (a lidský metabolismus míjí).

b) Soustavné podávání ATB vede **k rozvoji rezistence** a postupné ztrátě účinku.

c) Rozdíl v přístupu k indikaci léčby:

kritéria pro podávání běžných léků:

**benefit : risk (+ cost)**

kritéria pro podávání ATB:

**nejen hledisko pacienta, ale i hledisko celé populace (riziko vzniku rezistence)**



# Mechanismus účinku

---

**Růst a množení mikrobů** je podmíněno **řetězem stavebních reakcí**, při nichž základní substráty jsou získávány z okolí a syntézy jsou řízeny enzymy. Jestliže je **některá součást nahrazena nesprávnou**, **reakce se zastaví**.

**Antiinfektiva** jsou právě takovými „**náhradami**“, které vstupují do různých mikrobiálních stavebních dějů, které zastaví, což vede k smrti bakterií.



# Třídění ATB

---

- Přirozená (produkty mikrobů nebo plísní) vs. umělá (ATB vs. chemoterapeutika)
- cidní vs. statická
- podle mechanismu účinku
- podle cílového agens (protistafylokoková, protipseudomonádová... )
- podle lokalizace infekce (uroseptika, respirační chinolony)

# Základní pojmy



---

## ■ **Farmakodynamika**

- mechanismus působení
- vztah mezi účinkem a koncentrací
- PAE
- efekt inokula

## ■ **Farmakokinetika**

- absorpce z GIT
- vazba na bílkoviny
- distribuční objem  $V_d$
- eliminace z organismu
- + odvozené:  $T_{1/2}$  (biologický poločas)

## Koncept Pk/Pd

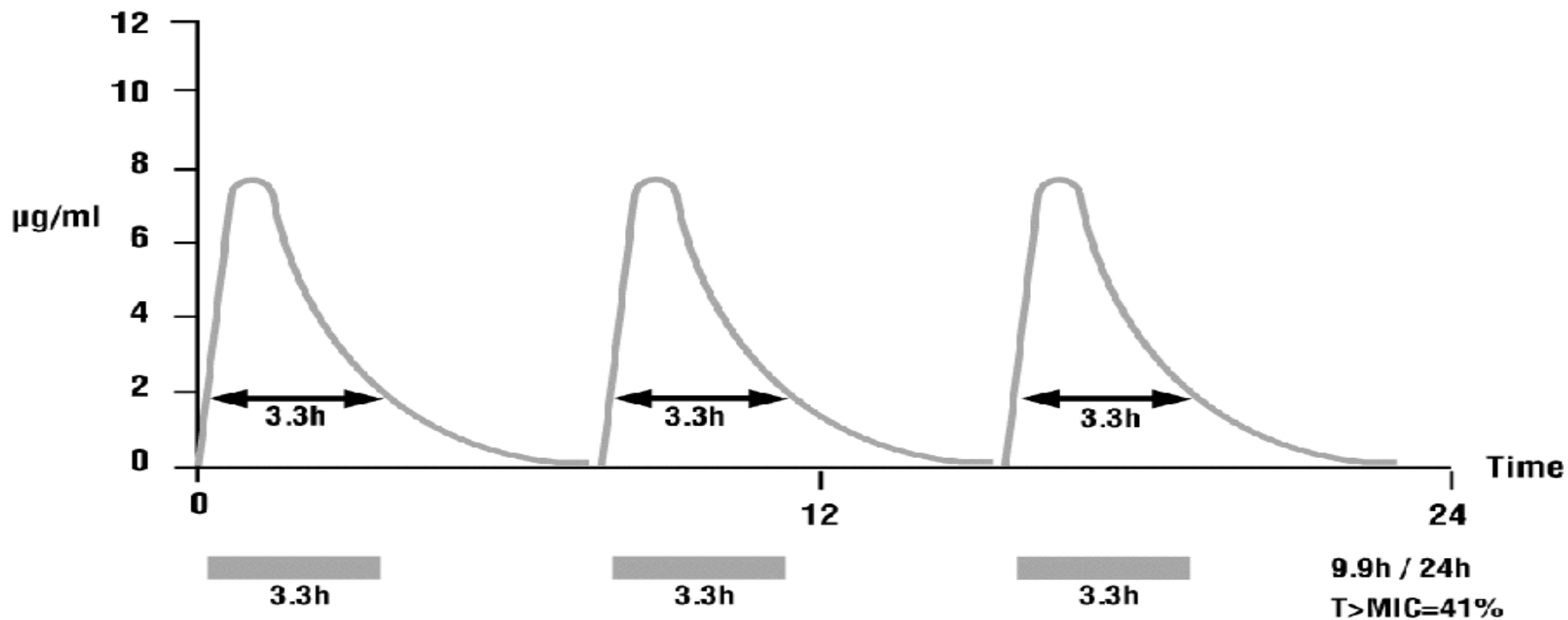
$Pd = \text{efekt}/\check{\text{c}}\text{as}$

$Pk = \text{koncentrace}/\check{\text{c}}\text{as}$

$Pd/Pk = \text{efekt}/\text{koncentrace}$

- a) time-dependent killing
- b) concentration-dependent killing
- c) AUC-dependent killing

## Pk/Pd: beta-laktamová ATB



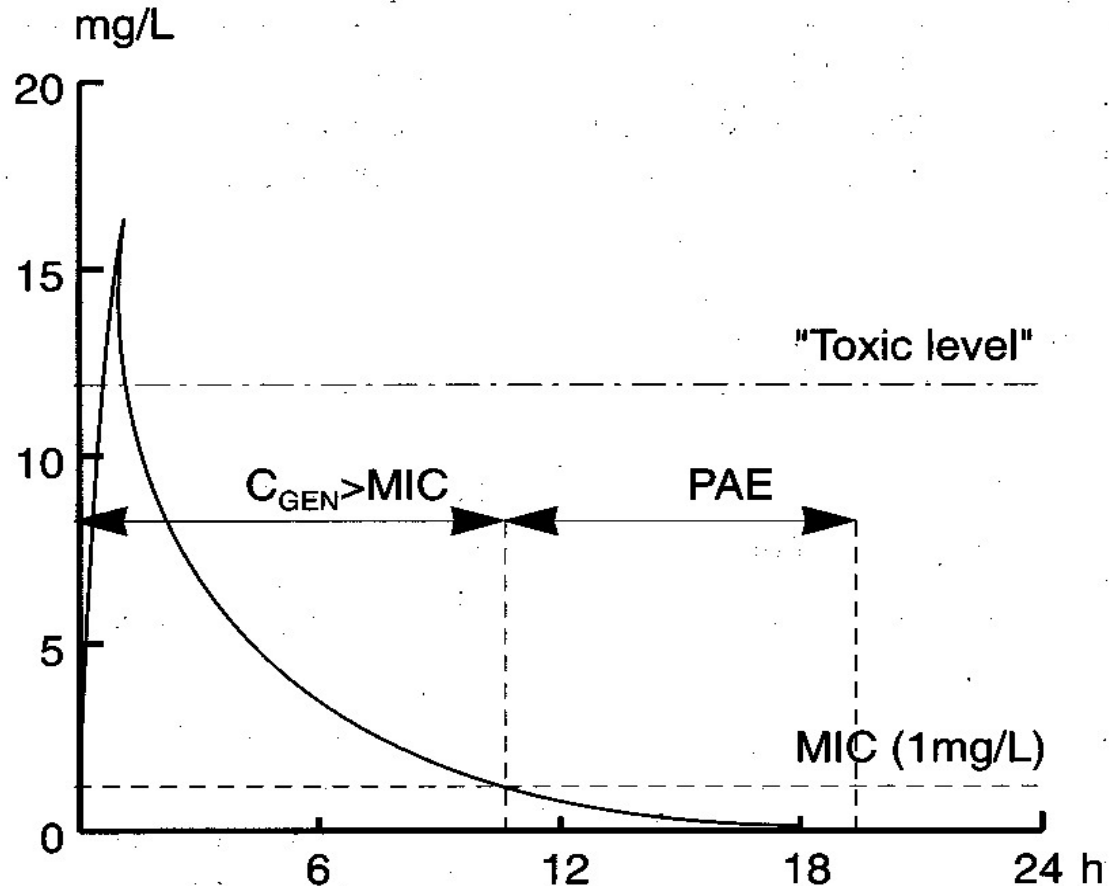
AMO/CLA 3x 625 mg

účinek úměrný  $T > MIC$ , PAE není

pokryt celou dobu podávání, dodržovat intervaly

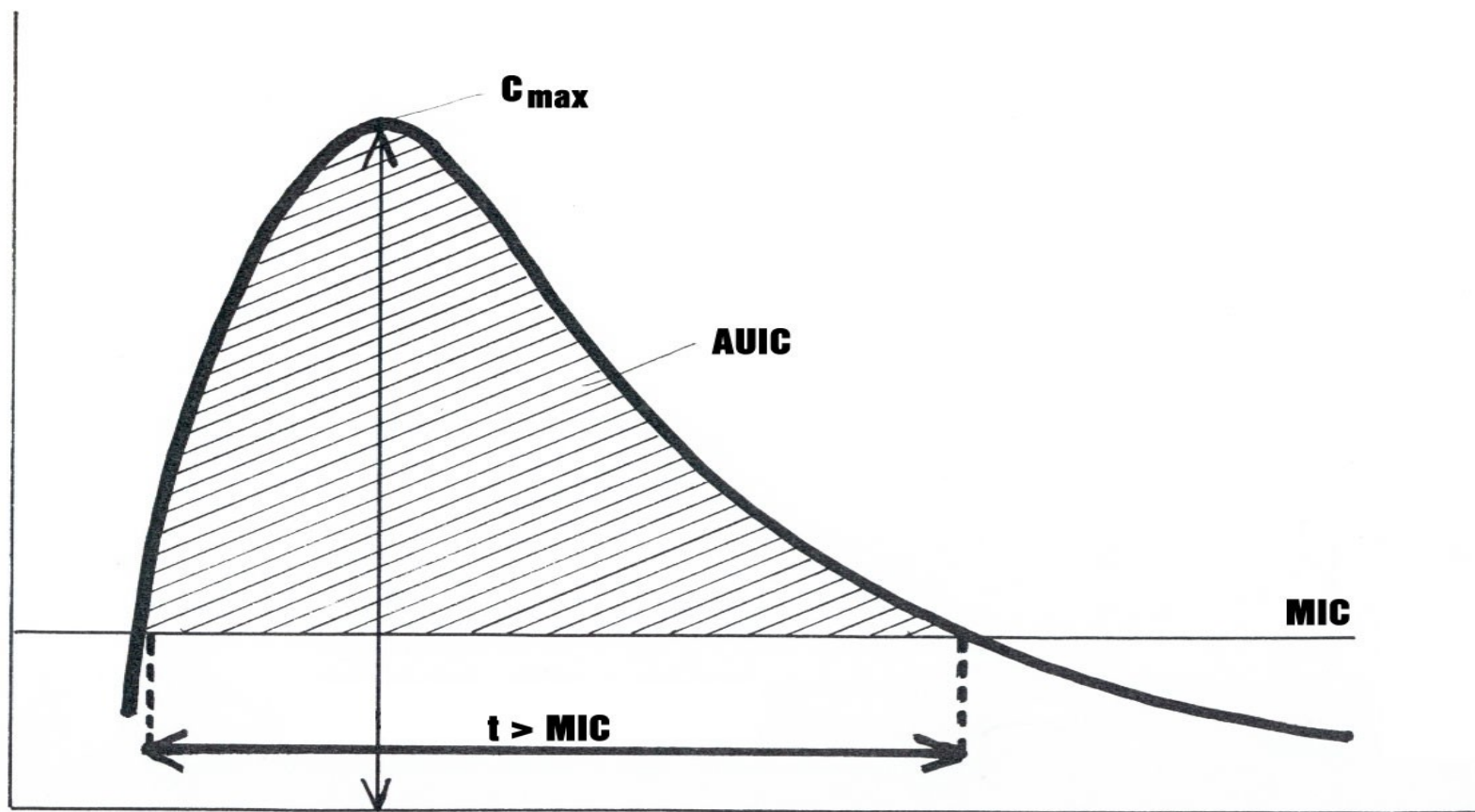


# Pk/Pd u AMG: „once daily dosing“



účinek  $\sim c_{max}$ , PAE  $\sim c_{max}$ , toxicita  $\sim$  době

# Většina ostatních ATB



Rozhoduje celková denní dávka

# Rozdělení ATB podle Pk/Pd

baktericidní

**AMG, VAN**  
**β-laktamy**  
**COL**

jen ECT

akutní a těžké  
infekce

**FQ**  
**RIF**

statická

**LIN, MAC**      **AZI**  
**CMF, TET**  
**COT**

dobrý průnik  
(ICT, povrch sliznic)

chronické a povrchové  
infekce



# Dělení podle mechanismu účinku

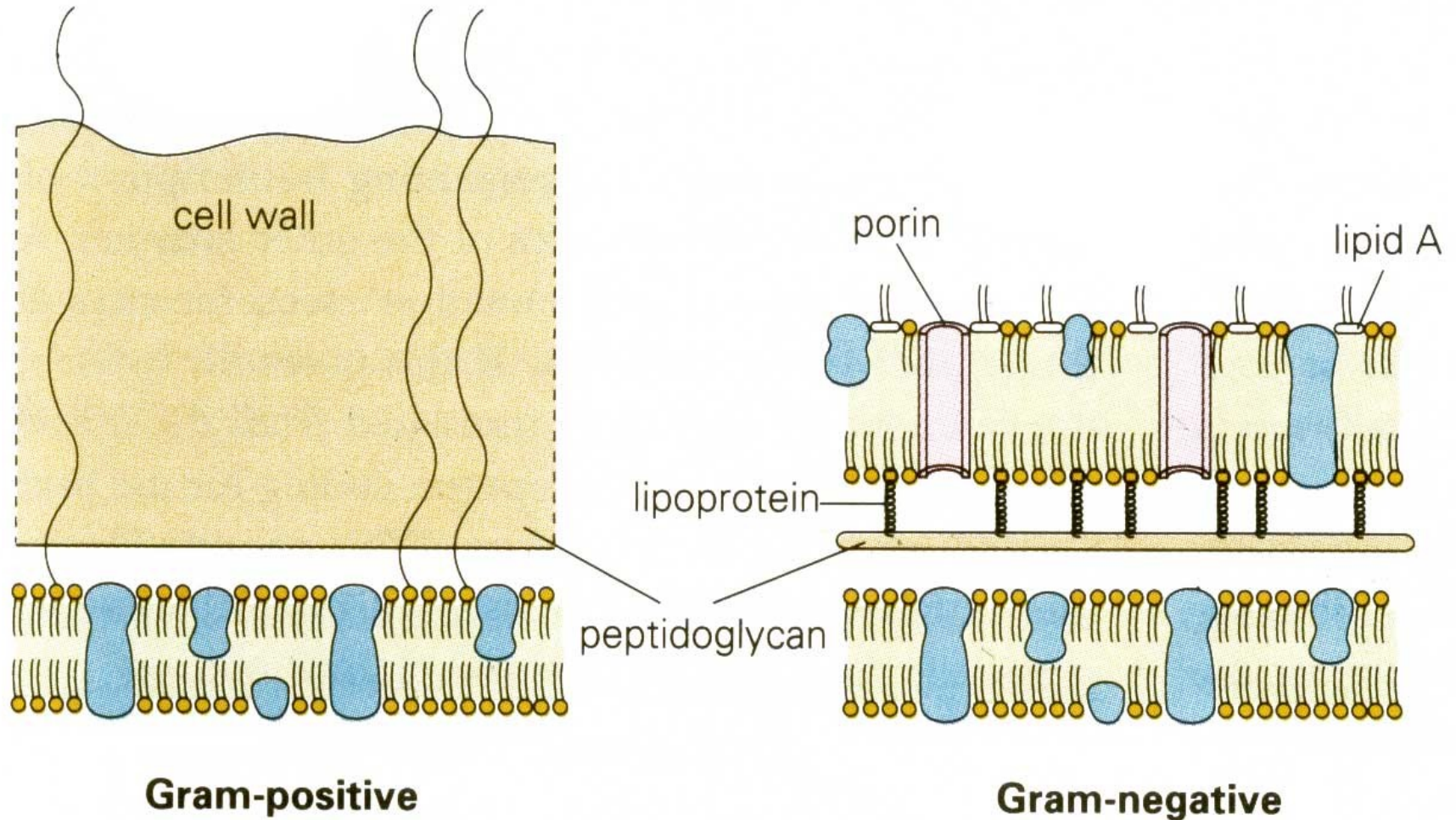
---

- A) ATB inhibující **syntézu buněčné stěny** (peptidoglykanu B)
- B) ATB inhibující **metabolismus DNA**
- C) ATB inhibující **proteosyntézu**
- D) ATB inhibující **různé metabolické dráhy**
- E) ATB poškozující **buněčnou membránu**

Princip: selektivní toxicita vůči prokaryontům

# Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

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





# Rozdělení antibiotik

---

## **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 (peptidoglykanu)



# Rozdělení antibiotik

---

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny peptidoglykanu (beta- laktamy - glykopeptidy)

**B) ATB inhibující metabolismus DNA**  
(fluoro)chinolony  
rifampicin

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu peptidoglykanu)



# Rozdělení antibiotik

---

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
- B) ATB inhibující metabolismus DNA

## **C) ATB inhibující proteosyntézu**

- makrolidy (+ azalidy + ketolidy)
- linkosamidy
- tetracykliny
- chloramfenikol
- oxazolidinony
- + aminoglykosidy

- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) ATB poškozující buněčnou membránu (ketolidy)





# Rozdělení antibiotik

---

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu

## **D) ATB inhibující metabolické dráhy**

- inhibice syntézy kyseliny listové
  - sulfonamidy
  - trimetoprim
- nespecifické inhibitory ( redox reakce)
  - nitroimidazoly
  - nitrofurantoin

- E) ATB poškozující buněčnou membránu



# Rozdělení antibiotik

---

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

## **E) ATB poškozující buněčnou membránu**

peptidová ATB

(kolistin) lipopeptidy (daptomycin)



# Hrozby rezistence k ATB

---

## **Adaptace mikroorganismů:**

generační čas běžných bakterií je 20-30 minut

generační doba člověka je 20-30 let

→ za lidský život se vystřídá tolik generací bakterií, kolik jich bylo od australopitheka k dnešku!

- rezistence bakterií a hub
- rezistence virů
- rezistence parazitů



# Rezistence

---

**necitlivost mikroorganismů k antimikrobiálním látkám**

**primární (přirozená) X získaná**



# Rezistence bakterií je způsobena řadou odlišných mechanismů

Produkcí **bakteriálních (inaktivujících) enzymů**, které rozrušují nebo modifikují strukturu ATB (jednoduchý mechanismus, k jeho vzniku může stačit syntéza jediného druhu bílkoviny, kódovaná jedním genem, snadno přenosná mezi jednotlivými mikroby i mezidruhově)

**Alterací bakteriální stěny** vedoucí ke snížení její permeability, především u G- (zhoršený průnik antibiotika do buňky např. změnou vlastností porinů, není tak snadno přenosný na další mikroby )

Modifikací **cílových míst** ATB (změna cílové molekuly, která znemožní navázání antibiotika. Jde –li o jednoduchou změnu, kódovanou jedním genem, může být snadno přenosný)

**Zvýšeným vylučováním ATB** z bakteriálních buněk (aktivní transport) - **bakteriální eflux**) jako prevence jeho intracelulární kumulace. Snižuje se koncentrace antibiotika v buňce, a tedy snižuje se jeho účinnost

**Zapojení alternativní metabolické dráhy**, kdy mikroby dokáží využít jiné metabolické dráhy



# Antibiotická rezistence bakterií

---

- Rezistence je stále složitější problém
- V poslední době se na rezistenci podílí
  - více mechanismů
  - více bakterií

Správná interpretace výsledků vyšetření citlivosti vyžaduje více znalostí



# Hlavní metody testování citlivosti

---

- **Kvalitativní** : disková difusní metoda
- **Kvantitativní** :
  - diluční mikrometoda (MIC)
  - E-test



# Proč testovat antimikrobní citlivost in vitro ?

---

- **Předpoklad klinické účinnosti - volba optimálního přípravku**
- **Znalost trendů ve vývoji rezistence**
- **Epidemiologický význam (sledování NN)**
- **Odhad mechanismů rezistence  
interpretativní přístupy (čtení)**
- **Vazba na PK a PD parametry (MIC)**





# Breakpoints

---

- **CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing)**
- **EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing)**



# Hlavní zdroje pro vytváření BP

---

Distribuce citlivosti (rezistence) pro daný bakteriální druh a příslušné antibiotikum – **mikrobiologické BP**

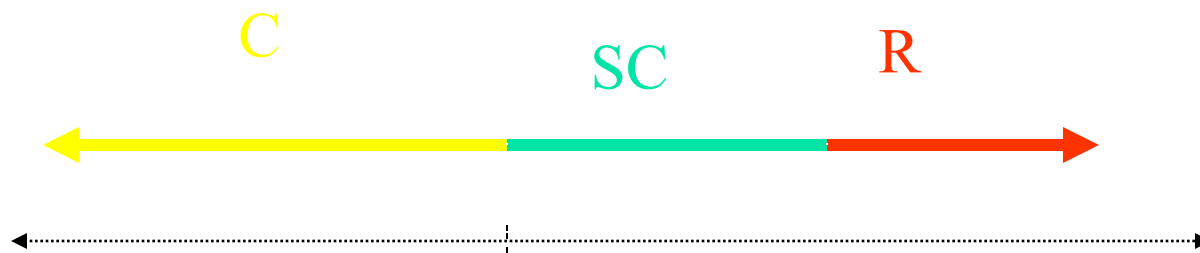
Farmakologické vlastnosti přípravku – **farmakologické BP**

Data o **klinické účinnosti**

# Hraniční koncentrace = „Breakpoints“ (BP)

Definované hodnoty koncentrací určující, odpovídá-li MIC pro daný kmen kategorii C, R event.SC

		C	R
(ampicilin G-)	AMP10 $\mu$ g	$\geq 14$	$< 14$
(ampicilin enterokoky)	AMP 2 $\mu$ g	$\geq 10$	$< 8$





# Výsledky testování a jejich interpretce

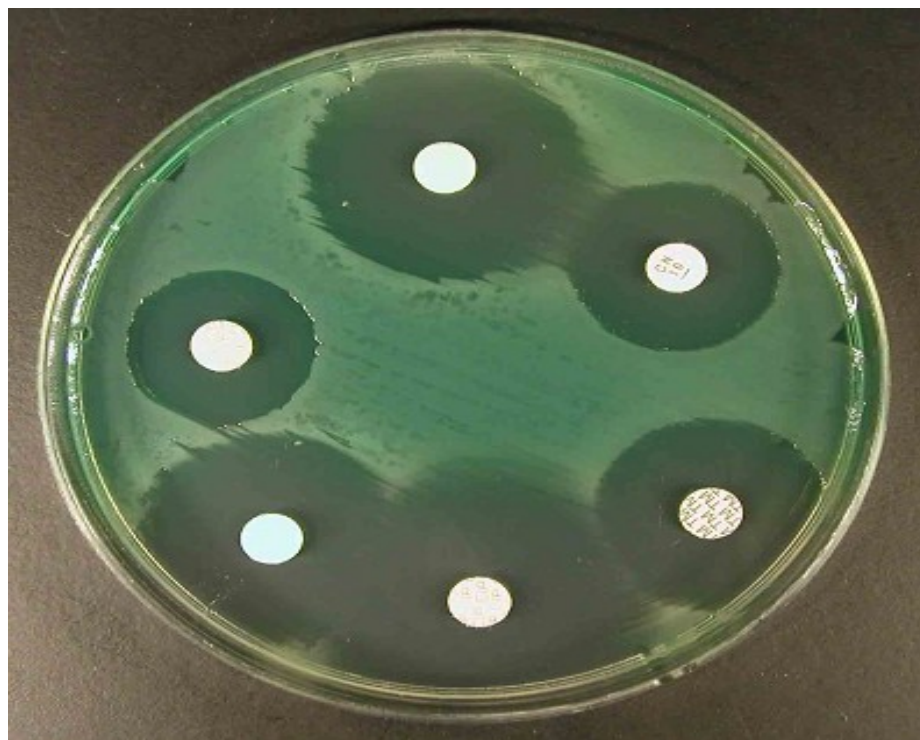
---

**Citlivý** – kategorie přípravků použitelných pro léčbu (po splnění dalších kritérií), bez prokazatelného mechanismu R

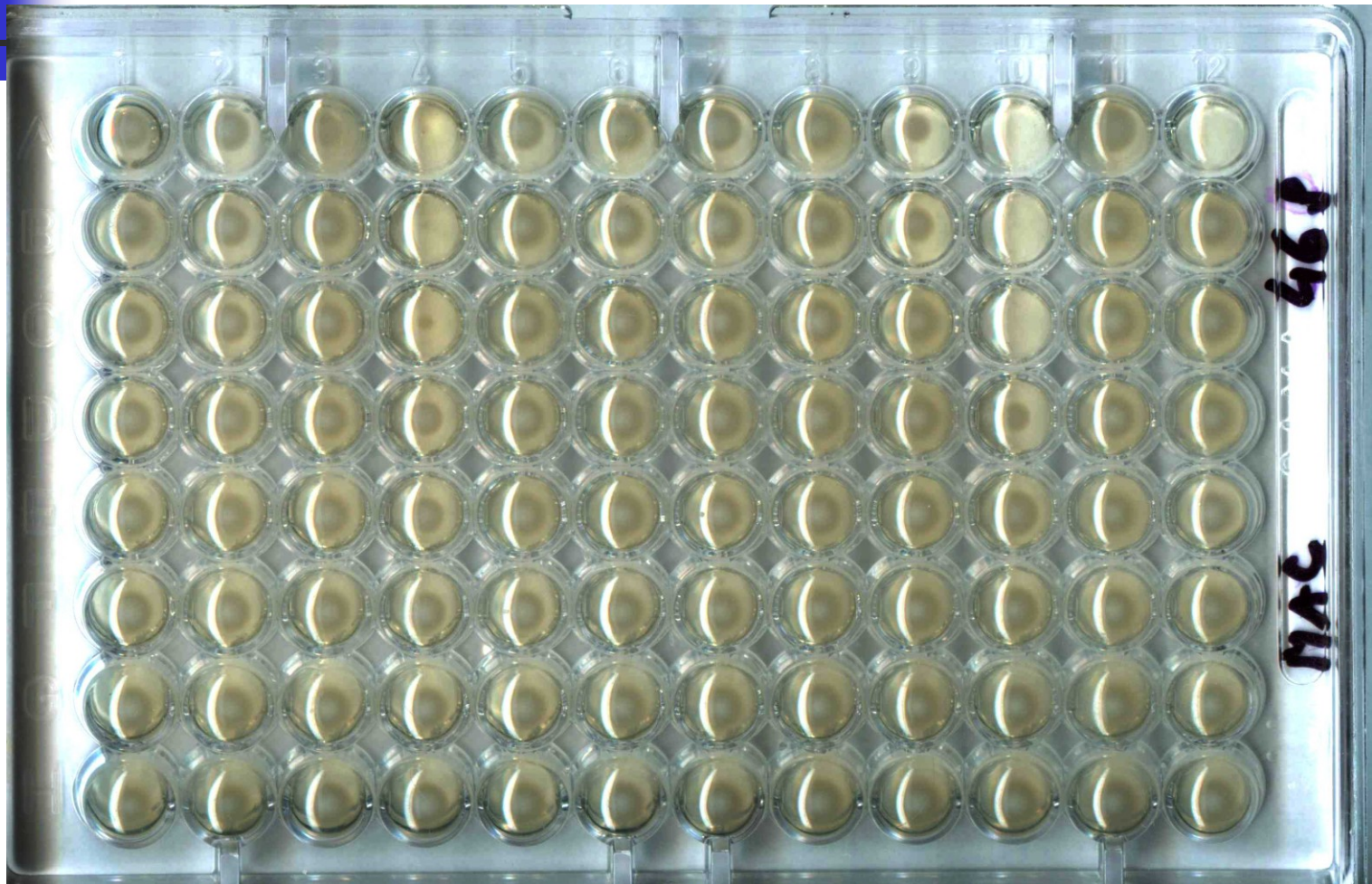
**Středně citlivý** – riziko léčebného selhání, přítomen nízký stupeň přirozené nebo získané R, možnost přizpůsobení (zvýšení dávky)

**Rezistentní** – terapeutický efekt nepravděpodobný, přítomnost vysoké hladiny přirozené nebo získané R

# Testování citlivosti k antibiotikům (disková difusní metoda)

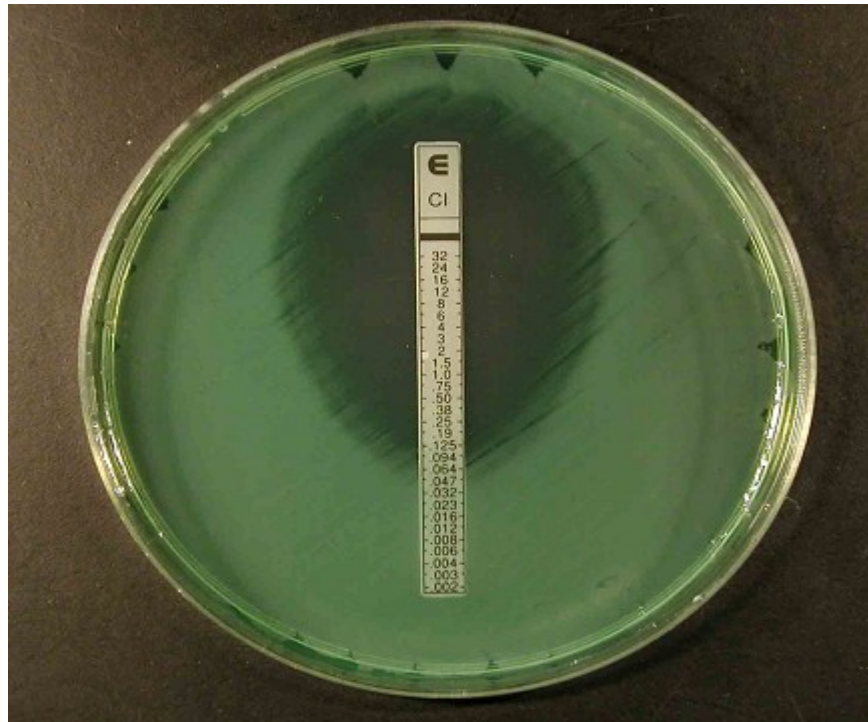


# Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)



# Testování citlivosti k antibiotikům

## E-test





# Antibiotická politika (def. WHO)

---

Antibiotika mají ve skupině léčiv **unikátní postavení**- jejich podání ovlivňuje nejen **makroorganismus**, ale **celou populaci**

**Antibiotická politika** je souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání antibiotik ve smyslu **účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe s maximálním omezením vzestupu antibiotické rezistence**

Smyslem je dlouhodobé zachování co nejširších možností **účinné a bezpečné léčby infekcí**





# Faktory ovlivňující úspěšnost léčby *in vitro* účinným lékem

---

- Základní onemocnění, stav imunity
- Farmakologické vlastnosti
- Místo infekce – absces, CNS, bronchiální sliznice
- Extra x intracelulární bakterie
- Přítomnost biofilmu...



# Obecná strategie antibiotické léčby

---

- **Empirická** antibiotická terapie (předpokládáme nejpravděpodobnější agens a očekáváme antibiotickou citlivost)
- **Úvodní** (iniciální) antibiotická terapie (v případech, kdy jde o život ohrožující infekci bez znalosti etiol. agens, kdy nelze riskovat, proto širokospektrá antibiotika + kombinace)
- **Cílená** antibiotická terapie (známe původce i jeho citlivost)
- **Deeskalační** princip (po obdržení výsledků z laboratoře možno zaměnit antibiotika cíleně)



# 1) Diferenciální diagnostika a zhodnocení závažnosti stavu

---

- Odpovídají klinické příznaky infekčnímu procesu?
- Kde infekce probíhá, které orgány jsou postiženy?
- Jaká je klinická diagnostika onemocnění?
- Jaká je závažnost a dynamika onemocnění?
- Je pro vyléčení nezbytná systémová antibiotická terapie?
- Je zahájení léčby systémovými antibiotiky neodkladné?



## 2) Kvalifikovaný odhad etiologie infekce

---

- Lze provést nějaká vyšetření pro upřesnění diagnózy?
- Jaká je pravděpodobná etiologie?
- Jde o infekci komunitní nebo nozokomiální?
- Jaký původce připadá nejspíše v úvahu?
- Jsou k dispozici rychlá mikrobiologická vyšetření?



### 3) Volba antibiotika, dávkování, hodnocení účinku a délka podávání

---

- Jaké antibiotikum je nejvhodnější použít?
- Je nutná kombinovaná terapie nebo stačí monoterapie?
- Jaký způsob podávání je vhodný?
- Jaké dávkování a jaký dávkovací interval zvolit,
- Kdy lze očekávat efekt léčby, kdy celý postup přehodnotit?
- Jaká je optimální délka léčby?



# Základní principy antibiotické politiky

---

- omezení používání antibiotik na léčbu infekcí
- omezení profylaktického používání na nezbytné situace
- zvětšování prostoru cílené léčby na úkor empirické
- eliminace nevhodně nebo chybně indikované léčby
- eliminace nevhodné nebo chybné volby antibiotika
- eliminace chybného dávkování a délky podávání