

Základy antimikrobiální terapie 2

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

14. 3. 2017

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.

patogeny:

bakterie

viry

houby

paraziti

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.

Koncept Pk/Pd

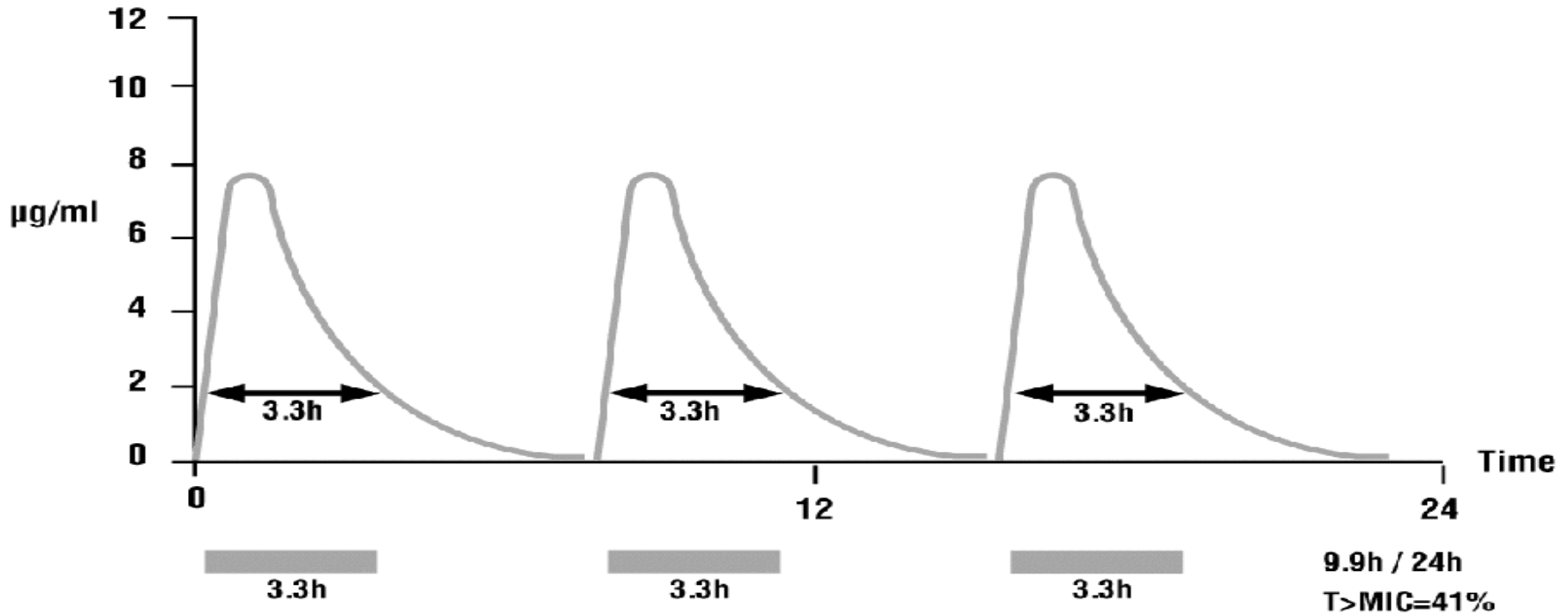
$Pd = \text{efekt}/\check{\text{c}}\text{as}$

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

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

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

Pk/Pd: beta-laktamová ATB

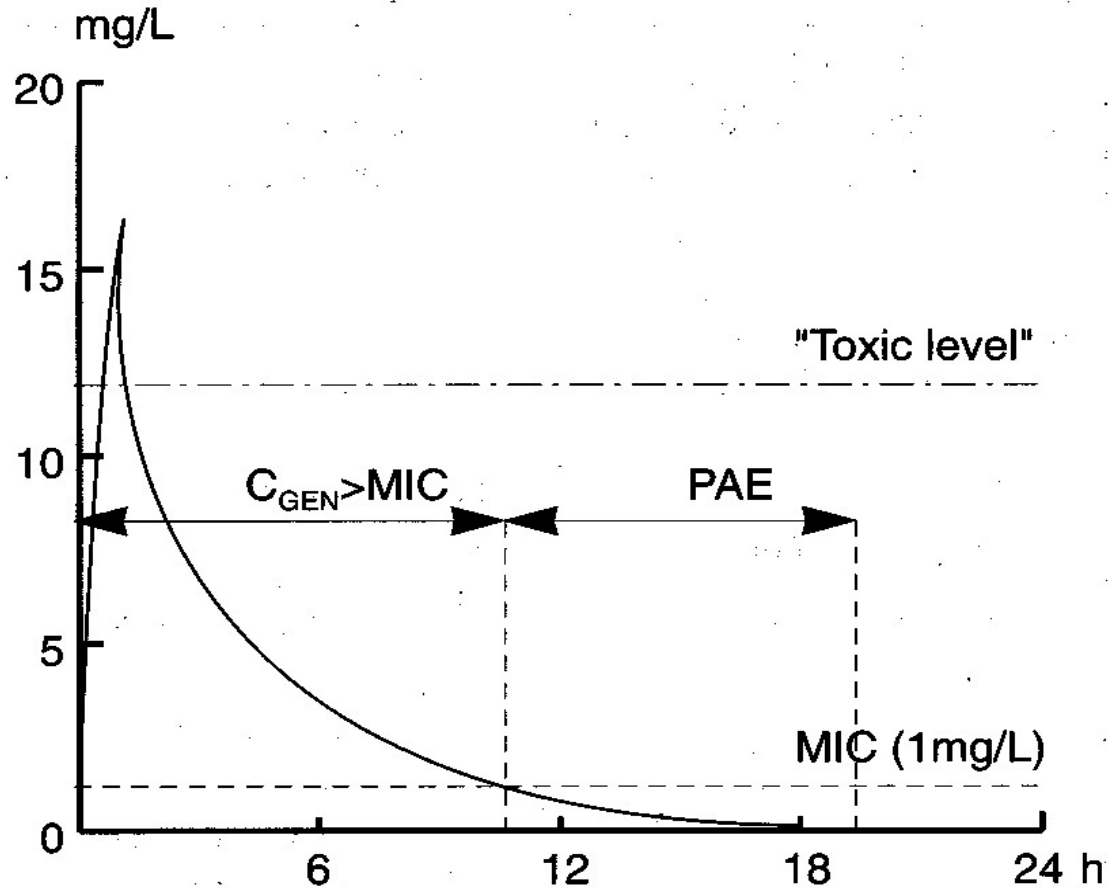


AMO/CLA 3x 625 mg

účinek úměrný T>MIC, PAE není

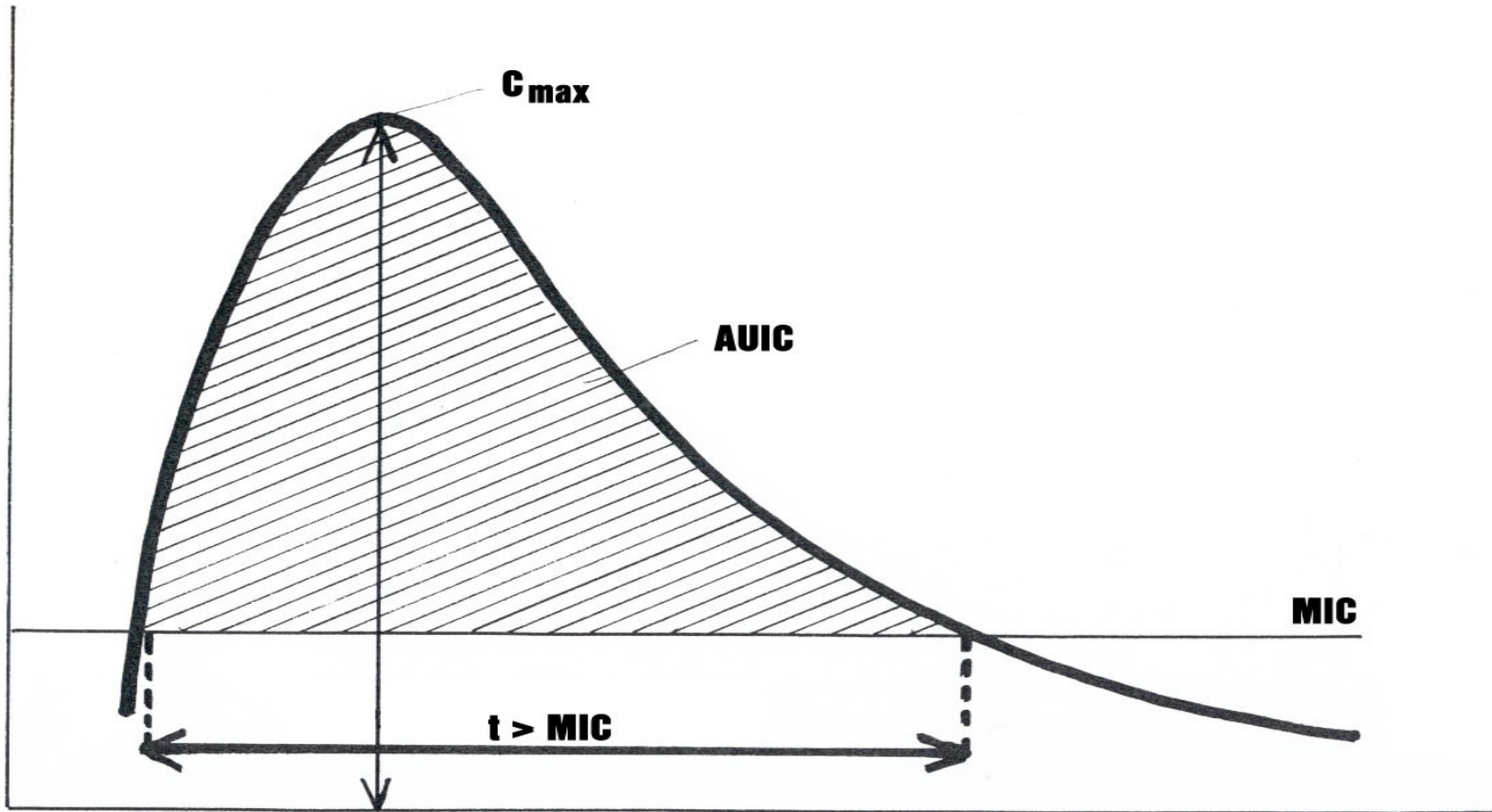
pokryt celou dobu podávání, dodržovat intervaly

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

Fyzikálně- chemické charakteristiky

Hydrofilní antibiotika (betalaktamy, AG, glykopeptidy)

Nejsou schopna pasivně procházet plasmatickými membránami eukaryotických buněk a jejich distribuce je limitována pouze na plasmatický prostor a extracelulární tekutinu (mají malý distribuční objem). Většinou jsou eliminována renálně v nezměněné formě a mají nízkou vazbu na bílkovinu.

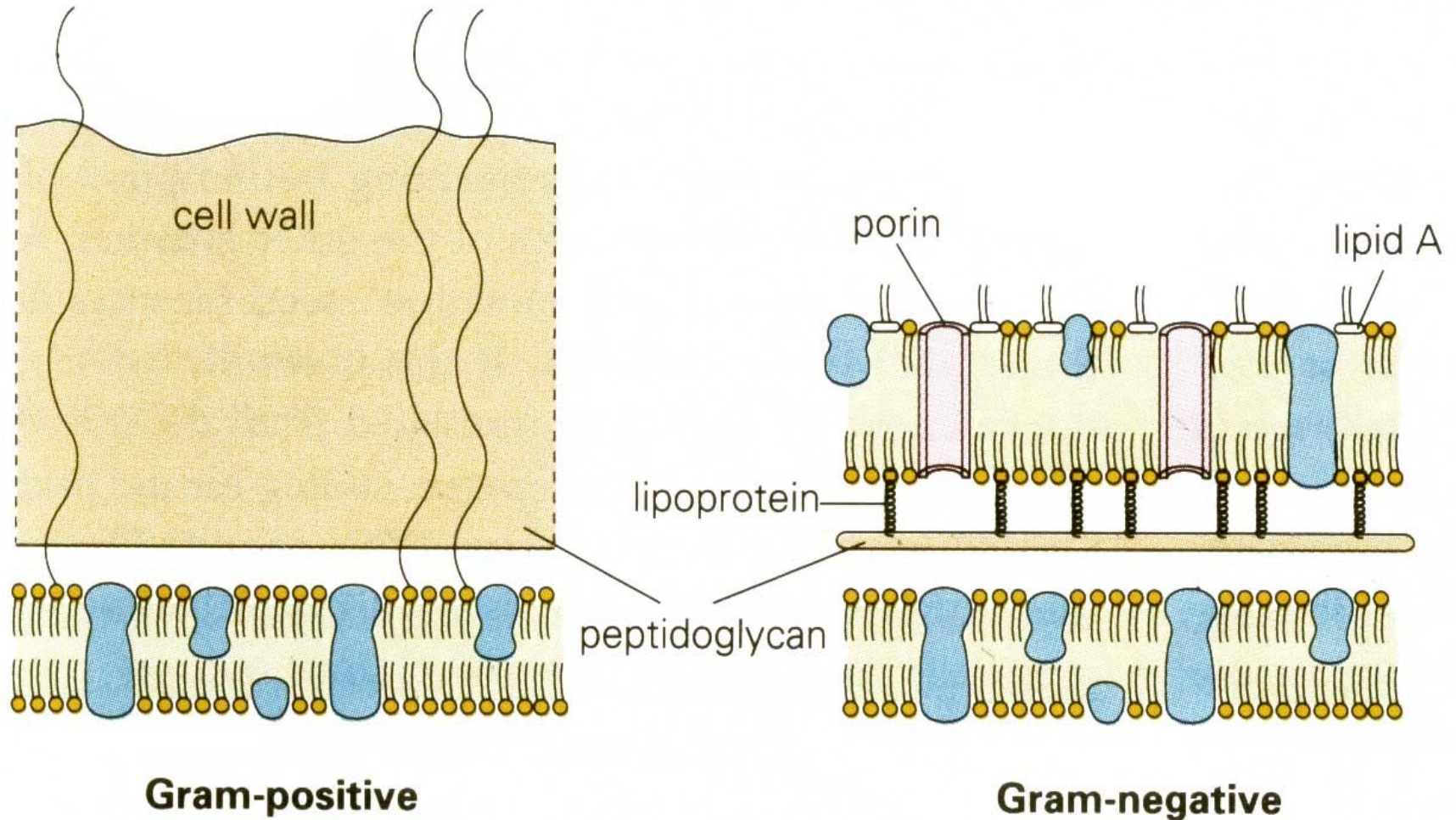
Lipofilní antibiotika (FQ, makrolidy, rifampicin, linezolid, TTC)

Procházejí volně membránou eukaryotických buněk, jsou distribuována široce v intracelulárním prostoru tkání (mají velký distribuční objem) a často jsou metabolizovány játry a renální cestou jen nevýznamně.

Jsou ale vyjímky (ceftriaxon, oxacilin- hydrofilní ale eliminují se játry, ciprofloxacin – lipofilní a eliminuje se ledvinami)

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

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



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 účinku: selektivní toxicita vůči prokaryontům

Hrozby rezistence k ATB

Rezistence je necitlivost mikroorganismů k antimikrobiálním látkám
primární (přirozená) X získaná

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 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 jediným 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

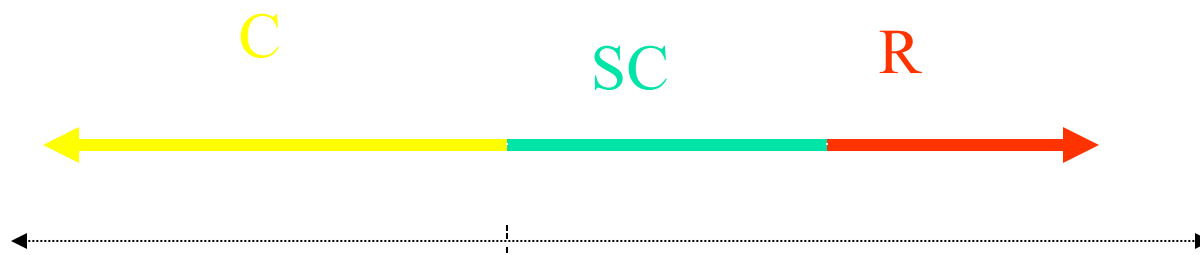
Proč testovat antimikrobní citlivost in vitro ?

- 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)

Hraniční koncentrace = „Breakpoints“ (BP)

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

		C	R
(ampicilin G-)	AMP10 μ g	≥ 14	< 14
(ampicilin enterokoky)	AMP 2 μ g	≥ 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

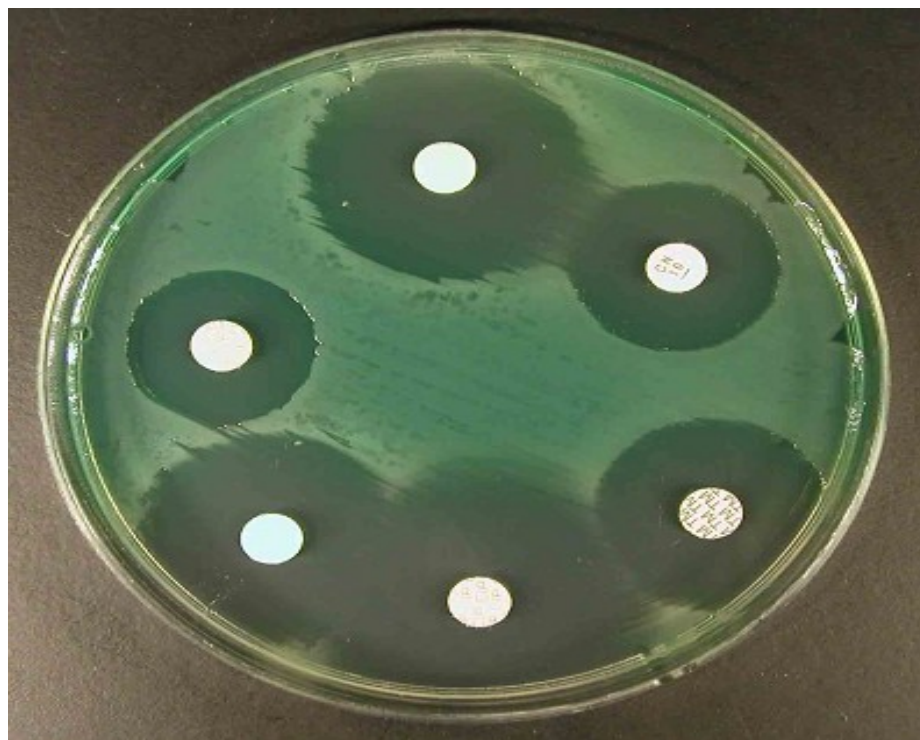
Hlavní zdroje pro vytváření BP

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

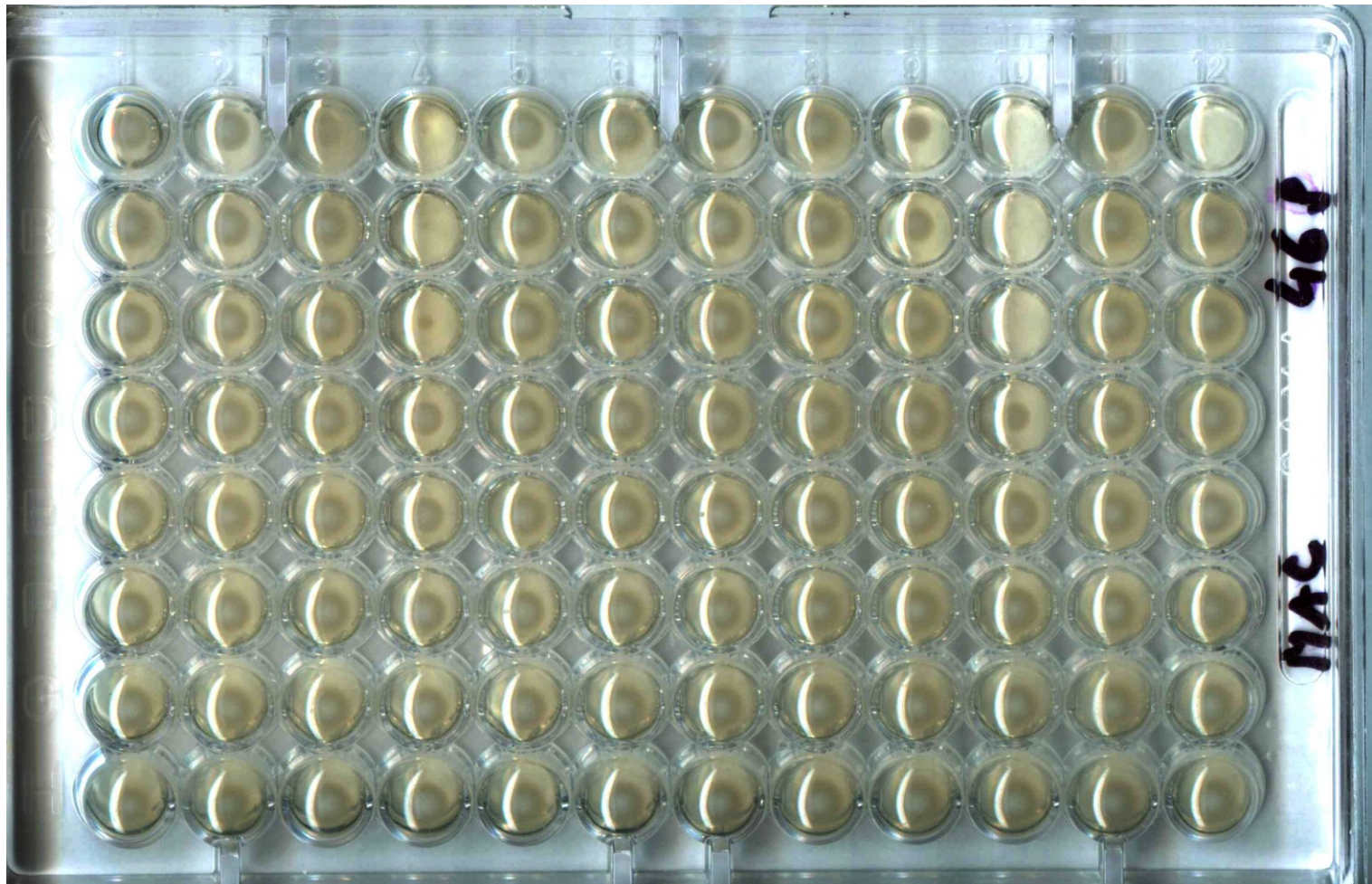
Farmakologické vlastnosti přípravku – **farmakologické BP**

Data o **klinické účinnosti**

Testování citlivosti k antibiotikům (disková difusní metoda)

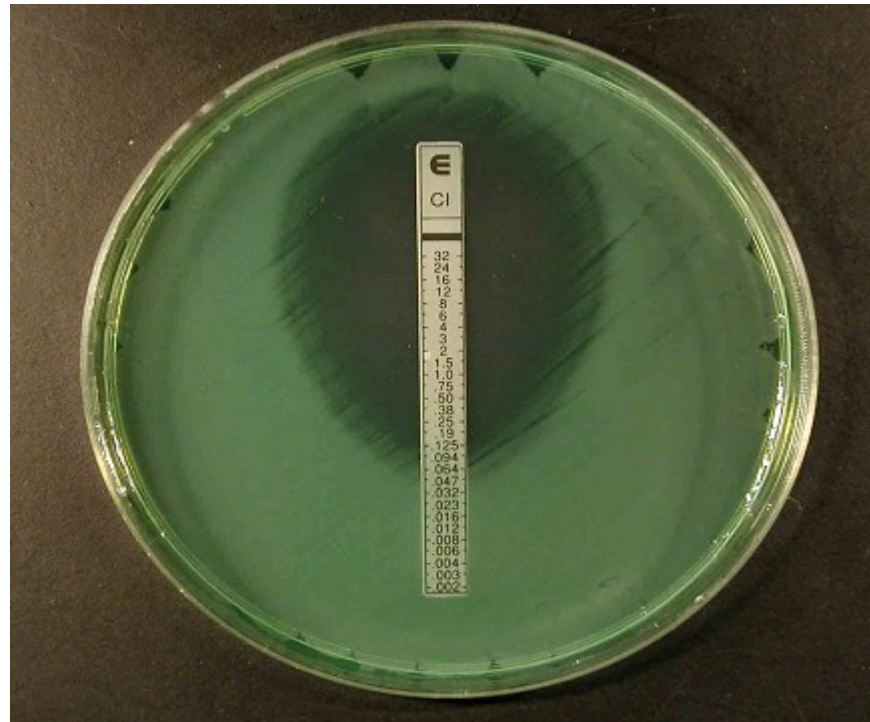


Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)



Testování citlivosti k antibiotikům

E-test



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)

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

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

Děkuji vám za pozornost