

Základy antimikrobiální terapie 2

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

12. 3. 2019

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.

Základní principy

Systémově podávaná antibiotika vstupují do cirkulace a difundují nebo se vylučují do dalších kompartmentů lidského těla v odlišných koncentracích.

Většina infekcí není lokalizovaná v intravaskulárním prostoru, ale v jiných tělních tekutinách a tkáních.

Schopnost antibiotika dosáhnout těchto lokalit je z hlediska účinku léčby zásadní.

Většina patogenů je lokalizována extracelulárně v intersticiálním prostoru, což je cílové místo antibiotika.

Pouze volná frakce léčiva je schopna přestupovat z krve (centrální kompartment) do dalších částí organismu.

Volné molekuly antibiotika přecházejí z plazmy do tkáňového intersticia, kde mohou být navázány na tkáňové proteiny, penetrovat do buněk nebo jen zůstávají nenavázány v tkáňové (intersticiální) tekutině

Čím vyšší je vazba léčiva na plasmatickou bílkovinu, tím nižší je tkáňová penetrace

Základní pojmy

- **Farmakodynamika** (popisuje účinek léku na cílové struktury)
 - mechanismus působení (cidní x statický)
 - vztah mezi účinkem a koncentrací
 - PAE (podmiňuje přetrvávání účinku antibiotika i po poklesu jeho koncentrace pod hodnotu MIC původce)
 - efekt inokula (na misce s antibiotikem se mohou některá antibiotika *in vitro* falešně jevit jako citlivá. Při probíhající infekci je však přítomna vysoká koncentrace buněk původce, která produkuje enzym v množství postačujícím k inaktivaci antibiotika a k selhání léčby)
- **Farmakokinetika** (zabývá se pohybem léčiva v lidském organismu)
 - absorpce z GIT
 - vazba na bílkoviny
 - distribuční objem (V_d)
 - clearance (CL)
 - eliminace z organismu
 - $T_{1/2}$ (biologický poločas)
 - vrcholová plasmatická koncentrace (C_{max})

Koncept Pk/Pd

$Pd = \text{efekt}/\text{čas}$

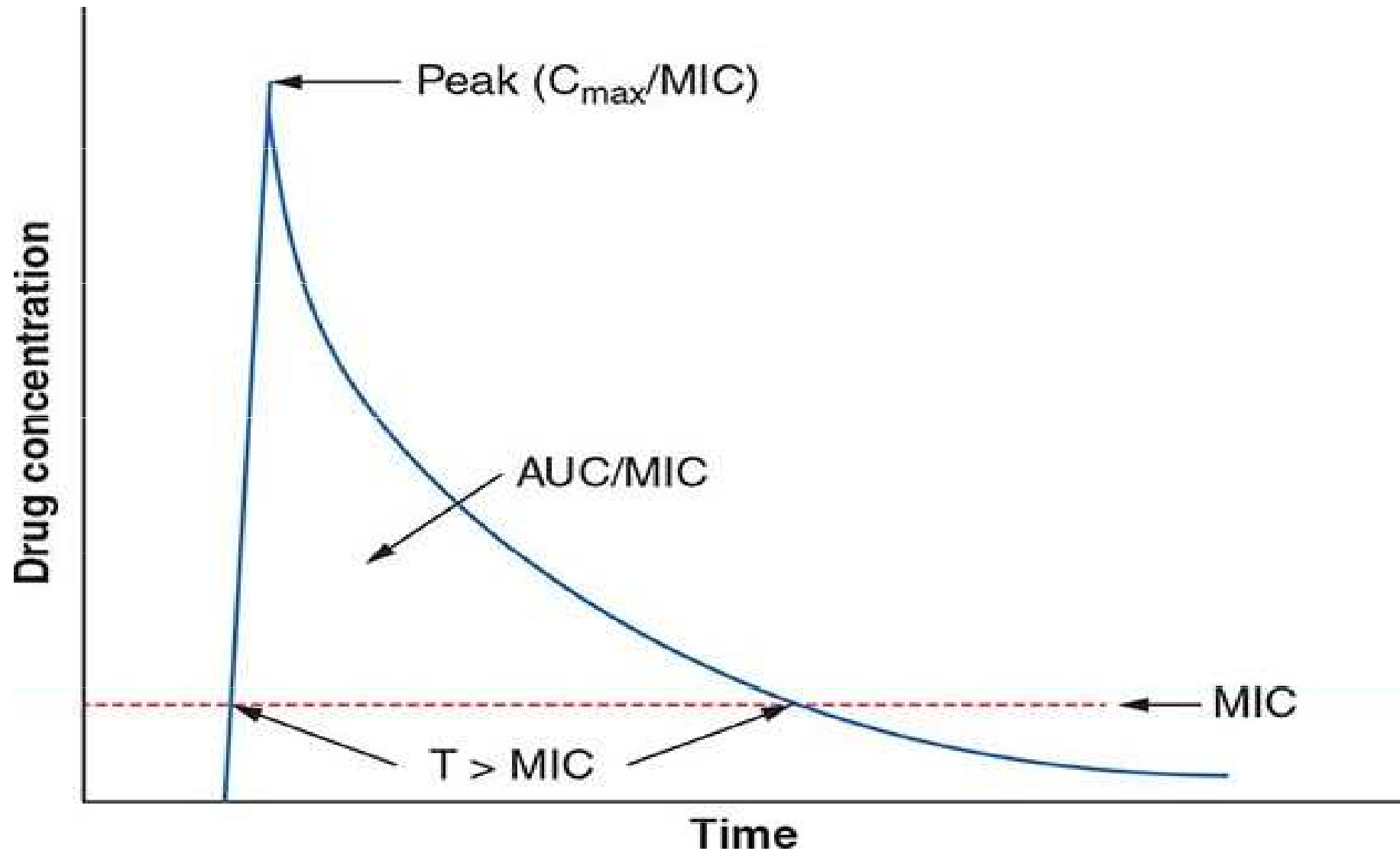
$Pk = \text{koncentrace}/\text{čas}$



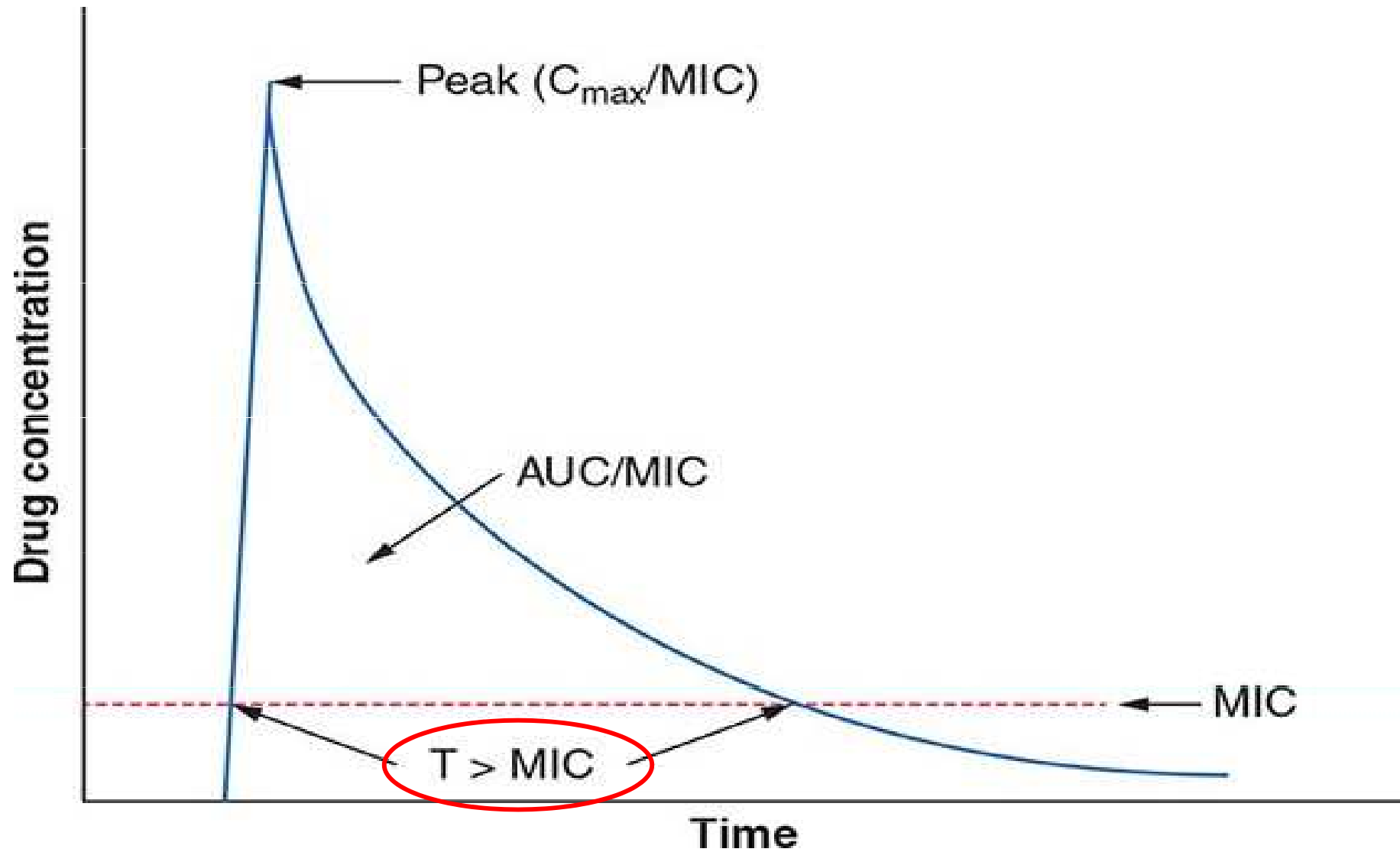
$Pd/Pk = \text{efekt}/\text{koncentrace}$

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

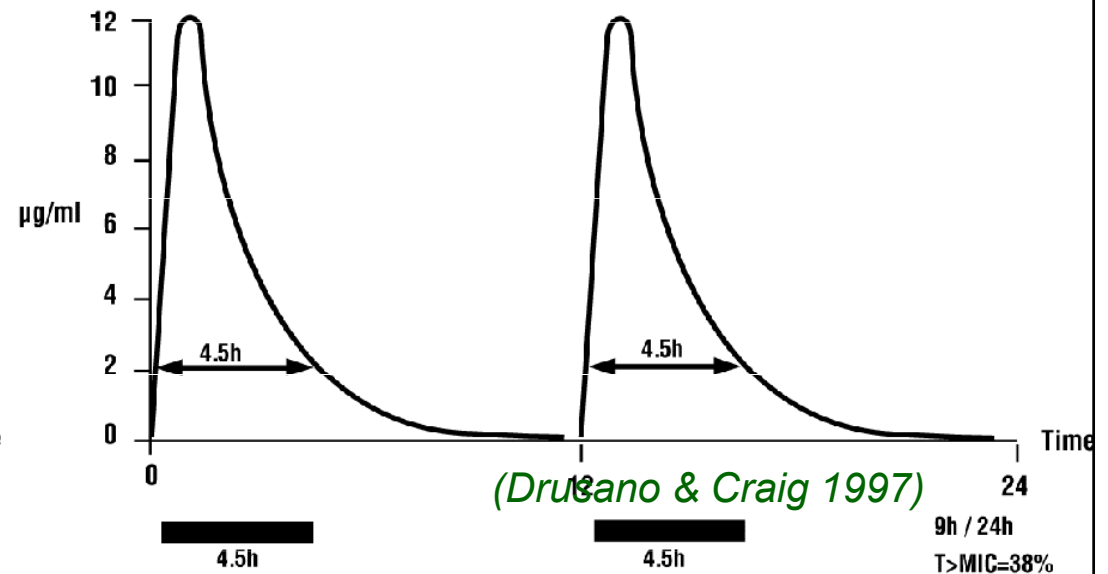
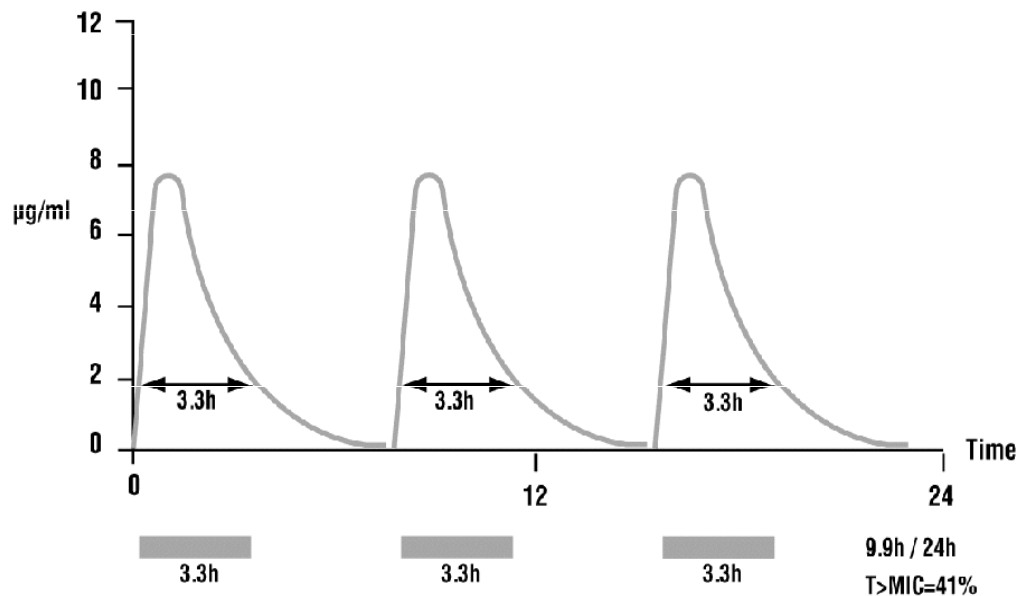
PK/PD parametry (farmakokinetika/MIC)



β -laktamová antibiotika



ATB závislá na čase



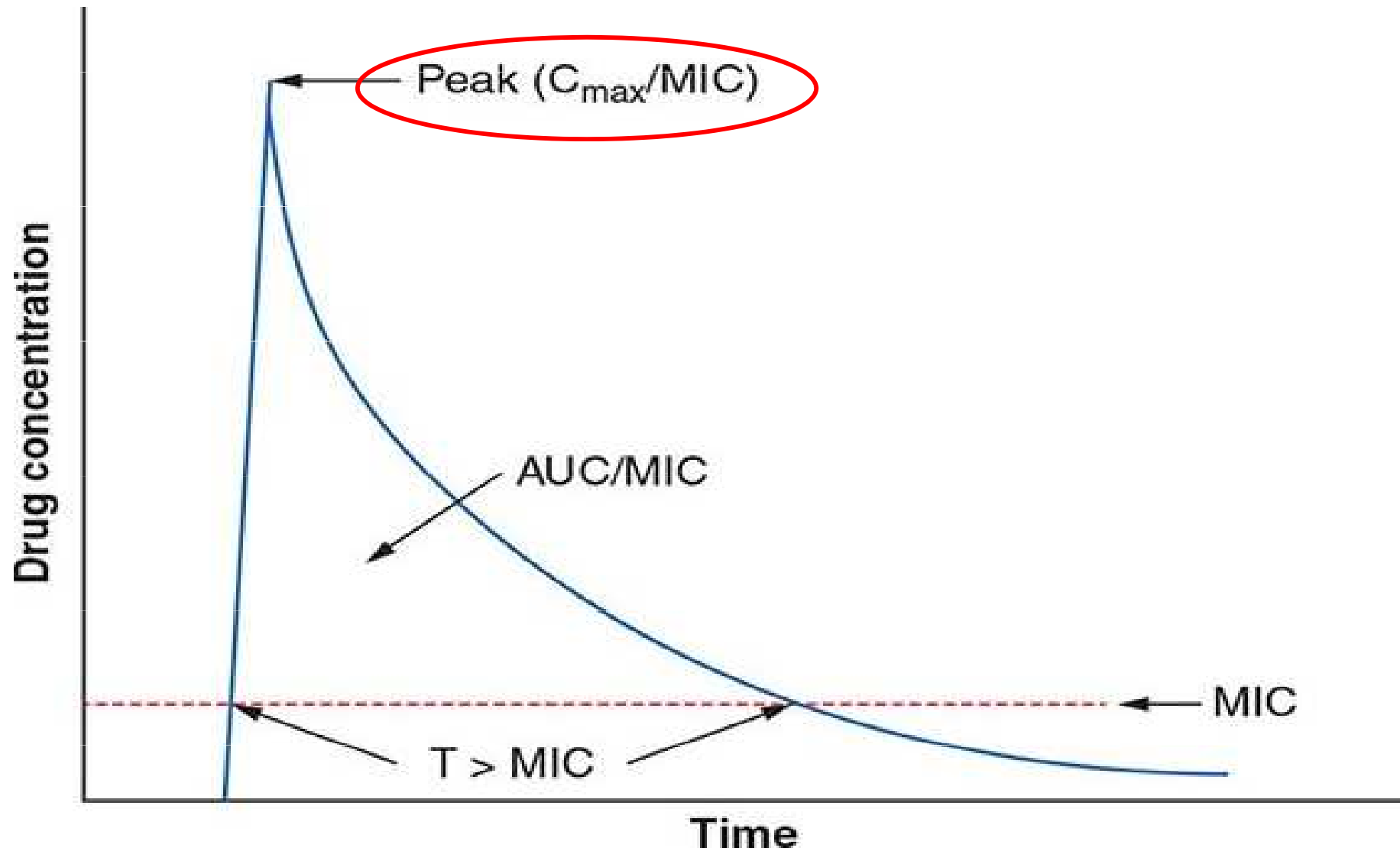
Augmentin 3x 625 mg vs. 2x 1 g
účinnost v obou režimech po cca 40 % intervalu
baktericidní ATB, ale bakteriostatický režim

Závěry: ATB závislá na čase

- S jistotou sem patří pouze β -laktamy.
- Velmi záleží na dávkovacím režimu: OXA: $6 \times 2 \text{g} > 4 \times 3 \text{g} > 3 \times 4 \text{g}$
CTX: $3 \times 2 \text{g} \approx 4 \times 1 \text{g}$
- Nutno dodržovat intervaly mezi dávkami.
- Pro zvýšení účinku je nejlepší
 - zkrátit intervaly mezi dávkami
 - prodloužit dobu trvání infuzí
 - u tablet lze využít SR formu

ATB závislá na C_{\max}/MIC

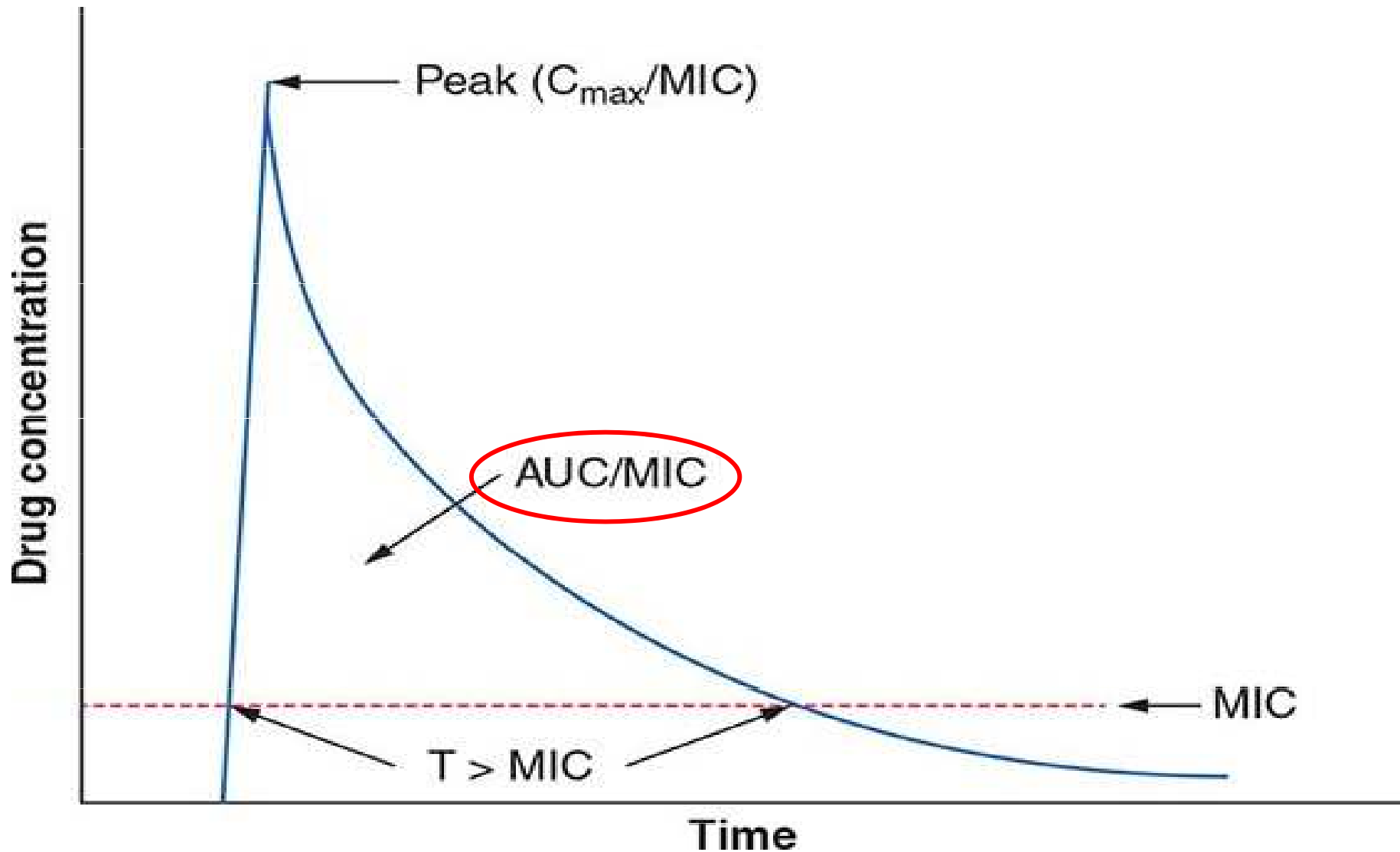
Aminoglykosidy, fluorochinolony, kolistin



Závěry: ATB závislá na c_{\max}/MIC

- O velikosti účinku ATB v této skupině rozhoduje dosažená velikost píku; obvykle následuje PAE.
- Celkovou denní dávku je vhodné podat najednou nebo ve dvou dávkách

Ostatní antibiotika

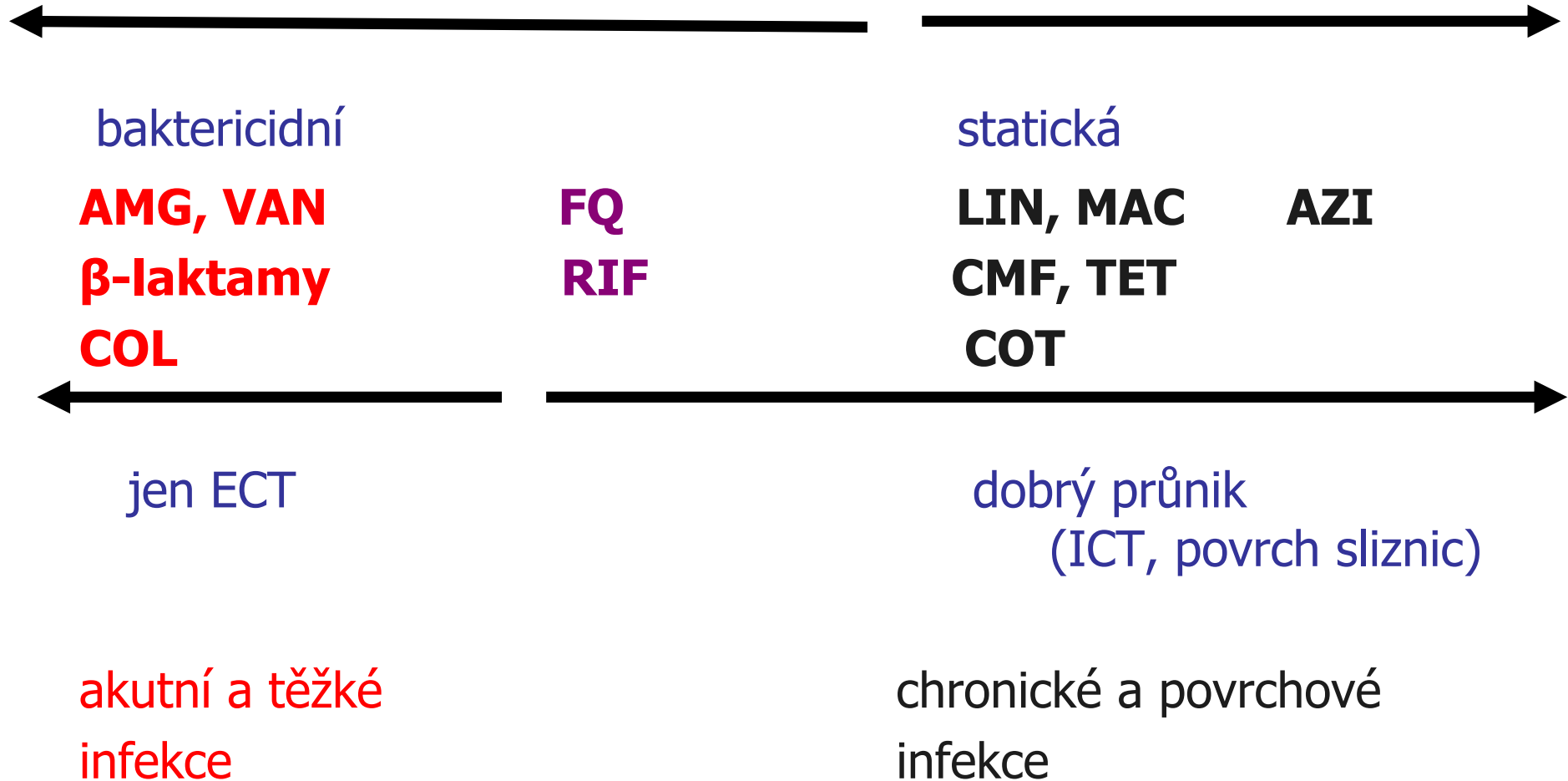


účinek závisí na koncentraci i na čase

Závěry: ATB závislá na AUC/MIC

- Typická ATB této skupiny jsou ta, která inhibují proteosyntézu nebo působí metabolické bloky.
- O velikosti účinku ATB v této skupině rozhoduje denní dávka; není důležité její rozdělení.
- Není nutné dodržovat intervaly mezi dávkami. Užívání orálních antibiotik je možné přizpůsobit době podávání jídla.

Rozdělení ATB podle Pk/Pd



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

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

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)

Rezistence bakterií

Rezistence je necitlivost mikroorganismů k antimikrobiálním látkám primární (přirozená) nebo sekundární (získaná):

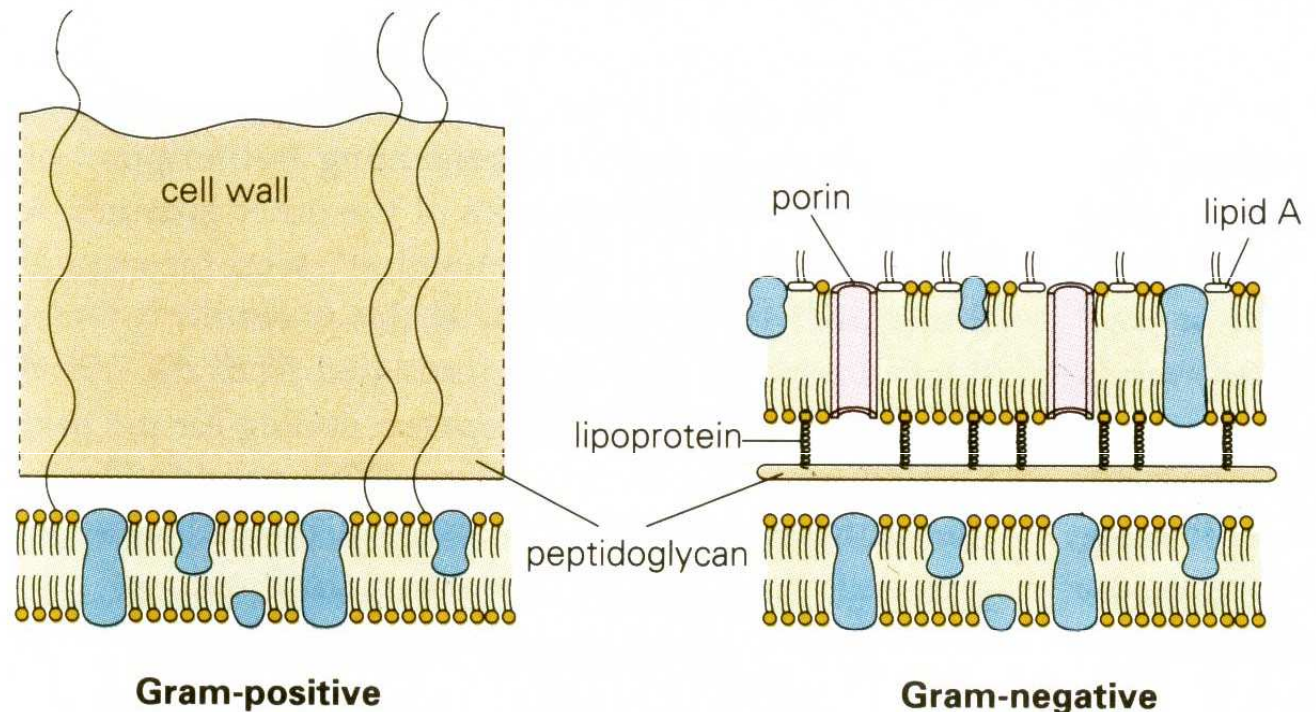
- Produkci **bakteriálních (inaktivujících) enzymů**, které rozrušují nebo modifikují strukturu ATB (jednoduchý mechanismus, k jeho vzniku může stačit syntéza jediného druhu bílkoviny, kódovaná jedním genem, snadno přenosná mezi jednotlivými mikroby i mezidruhově)
- **Alterací bakteriální stěny** vedoucí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

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

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

G+: jednoduchá, mohutná peptidoglykanová vrstva tvořená polysacharidovými řetězci. Pod ní je cytoplasmatická membrána bakterií.

G-: komplikovanější, i když tenčí stavba. Skládá se ze zevní membrány (fosfolipidy, lipopolysacharidy, proteiny) pod ní uloženého peptidoglykanu, který je tenký, jednovrstevný. V zevní membráně jsou porinové kanálky. Pod vrstvou peptidoglykanu je periplasmatický prostor. Pod ním je cytoplasmatická (vnitřní) membrána bakterií.



Gram-positive

Gram-negative

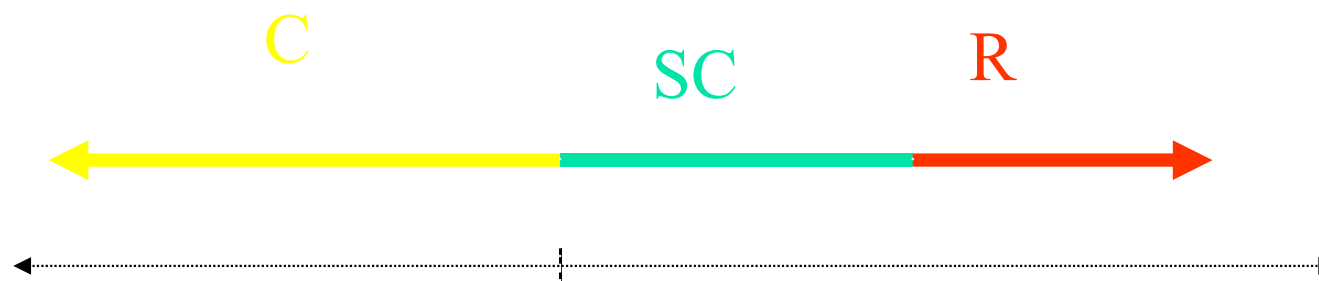
Hlavní metody testování citlivosti

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

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

Breakpoints

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

The screenshot shows the EUCAST website interface. At the top, the logo for the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) is displayed, along with the text 'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases'. Below this, the 'Clinical breakpoints' section is highlighted. A navigation menu includes 'Organization', 'EUCAST News', and 'Clinical breakpoints'. The 'Clinical breakpoints' section contains links for 'About "Clinical breakpoints"', 'Splitting MIC wild type distributions', and 'When there are no breakpoints?'. A prominent link for 'Breakpoint table for bacteria' is also visible, with sub-links for 'Clinical breakpoints - bacteria (v 7.1) - pdf file for' and 'Clinical breakpoints - bacteria (v 7.1) - excel file for'.

The screenshot displays the 'EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 7.1, valid from 2017-03-10' for Enterobacteriaceae. The table provides MIC breakpoints (mg/L) and zone diameters (mm) for various antimicrobials. The table is structured as follows:

Antimicrobial	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter (mm)		Notes
	S	R		S	R	
Penicillins ^a						
Ampicillin	8	16	10	14	16	
Ampicillin-sulbactam	8 ^b	16	10-10	14 ^b	16 ^b	
Aztreonam	8	16	10	14	16	
Acetaminophen-levofloxacin	8 ^c	16	10-10	14 ^c	16 ^c	
Acetaminophen-levofloxacin acid (uncomplicated UTI only)	10 ^c	16	10-10	14 ^c	16 ^c	
Fluoroquinolones						
Ciprofloxacin	8	16	10	14	16	
Fluoroquinolones acid	8 ^d	16	10	14	16	
Fluoroquinolones acid (uncomplicated UTI only)	8 ^d	16	10	14	16	
Fluoroquinolones acid (uncomplicated UTI only) (E. coli, Klebsiella spp. and P. mirabilis)	8 ^d	16	10	14	16	

Additional notes and instructions are provided for the use of the table, including details on disk diffusion methods and specific considerations for certain antimicrobials and organisms.

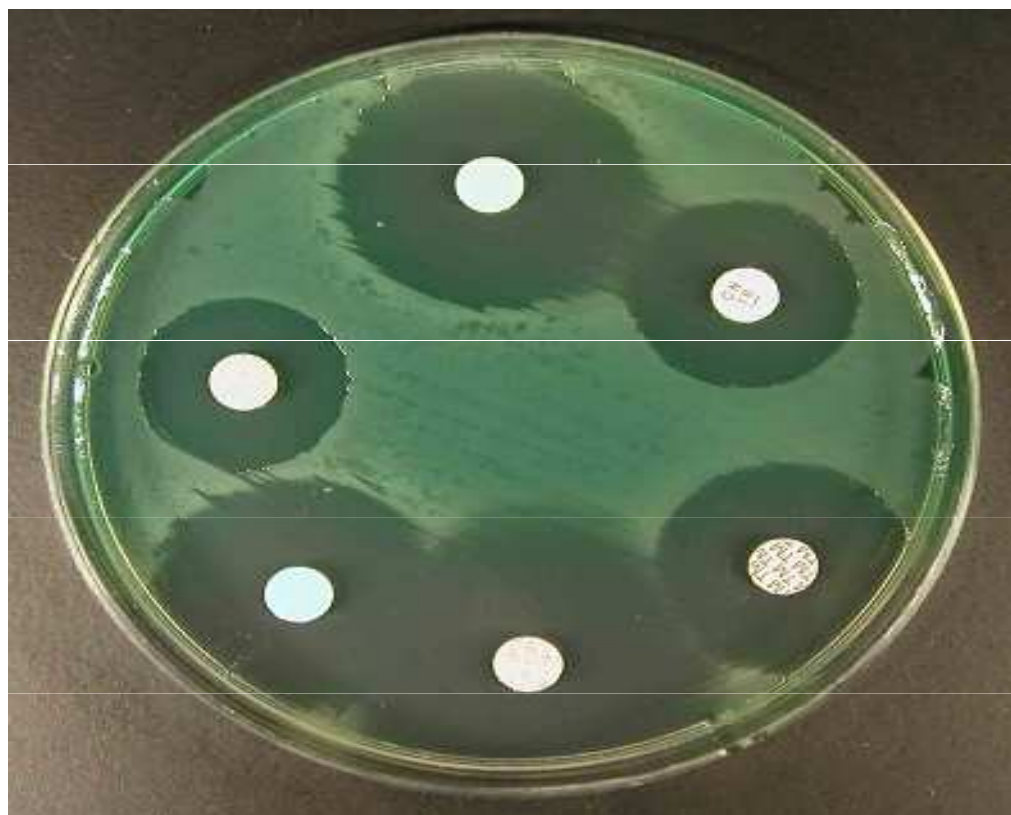
Hlavní zdroje pro vytváření BP

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

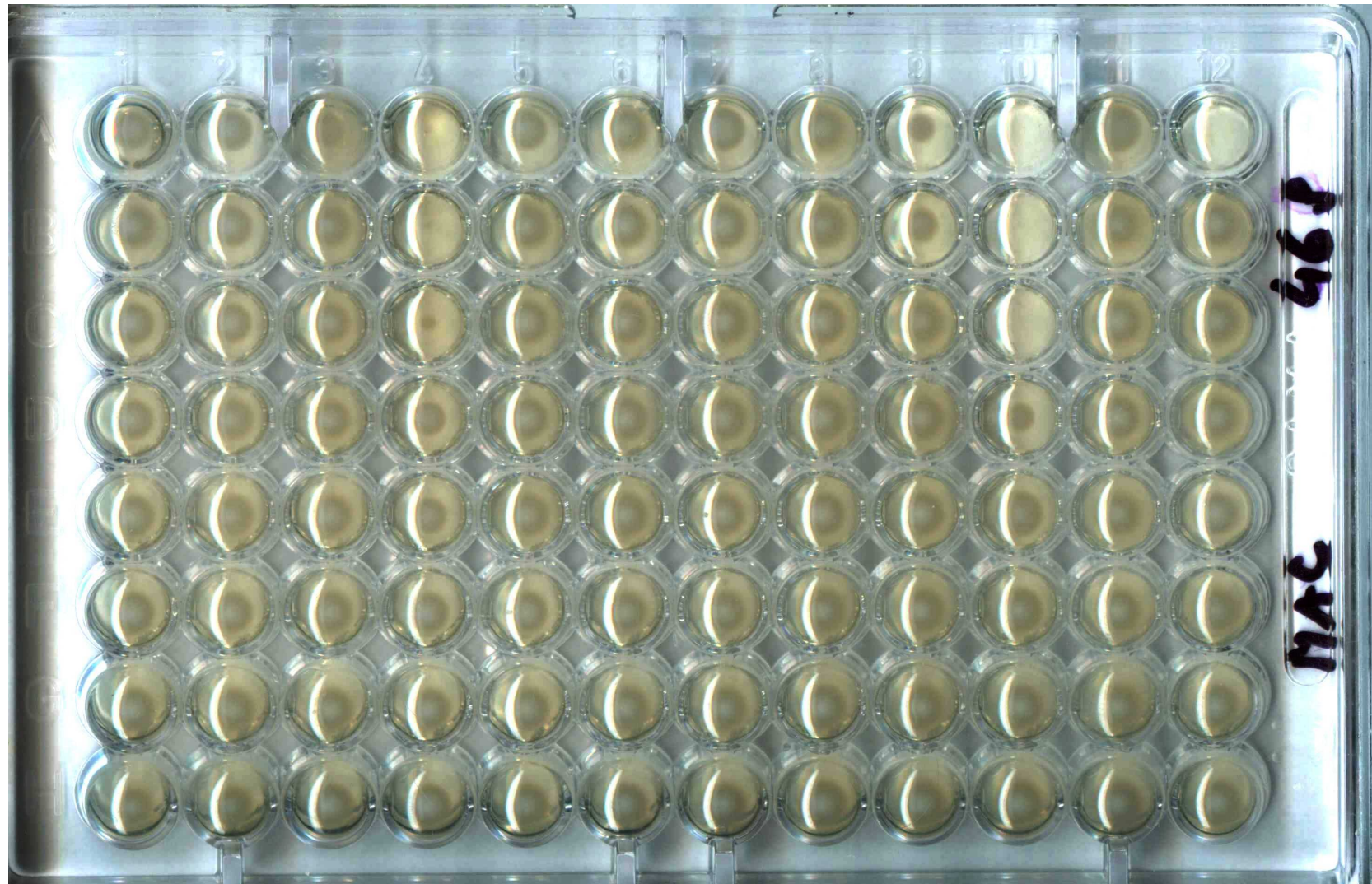
Farmakologické vlastnosti přípravku – **farmakologické BP**

Data o **klinické účinnosti**

Testování citlivosti k antibiotikům (disková difusní metoda)

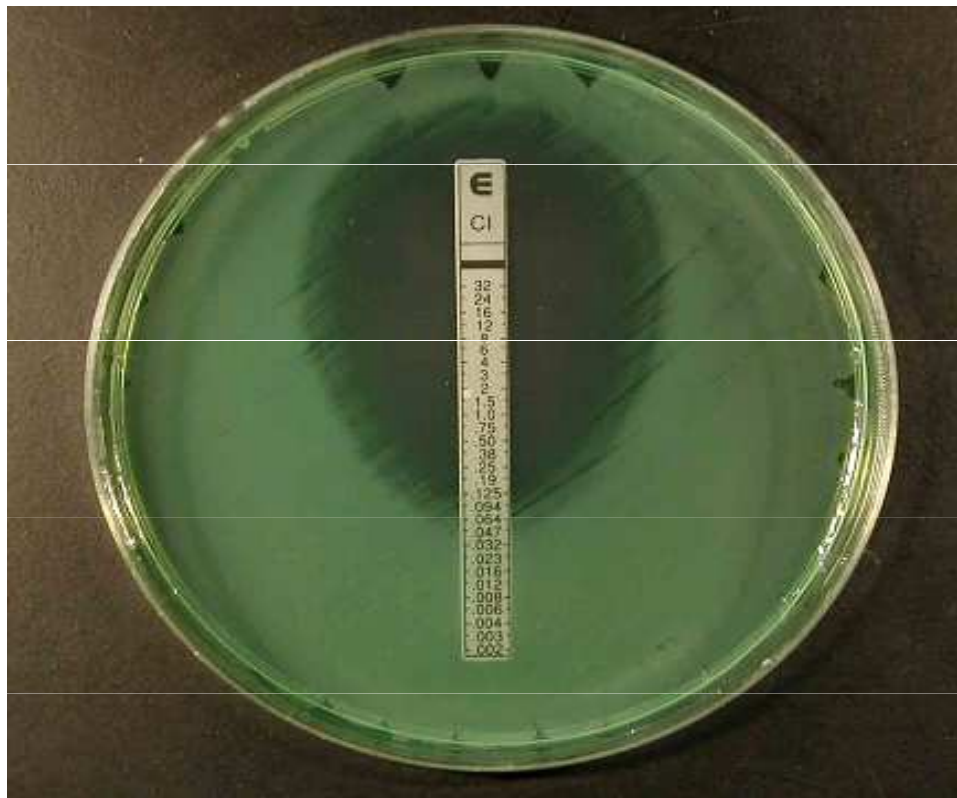


Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)



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)

Antibiotická politika (def. WHO)

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

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