

# **Antibiotika v lékařské mikrobiologii**

Filip Růžička

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

Přednáška pro ZL 2021

# „Válka“ s mikroby

**Dekontaminace** - fyzikální a chemické vlivy, působení v zevním prostředí (usmrcení mikrobů -mikrobicidní efekt)

**Podpora obranyschopnosti** – využívá přirozených obranných mechanismů makroorganismu

Imunizace

Probiotika, prebiotika

Životní styl

**Antimikrobiální látky** – jemné, cílené působení uvnitř organismu s cílem maximálního zásahu mikroba a minimálního vlivu na makroorganismus - počítat se spoluprací pacientovy imunity, proto obvykle stačí i mikrobistatický (inhibiční) účinek

# Antimikrobiální látky - selektivně působící jedy

## Látky působící celkově:

**Antiparazitární látky** - proti parazitům  
**antihelmintika, antiprotozoika**

**Antimykotika** - proti kvasinkám a vláknitým houbám

**Antivirotika** - proti virům

### **Antibakteriální látky**

**Antibiotika** - proti bakteriím (přírodního původu)

**Antibakteriální chemoterapeutika** - proti bakteriím  
(syntetická)

**Antituberkulotika** - proti mykobakteriím

## Látky působící lokálně

**Antiseptika** - netoxická dezinfekce povrchů těla (vč. ran)

**Lokální ATB** - používané pro místní aplikaci na povrchy  
těla (vč. ran), p.o. ATB, která se nevstřebávají z GIT

↓ bakteriální rezistence (možnost použít ↑ c)

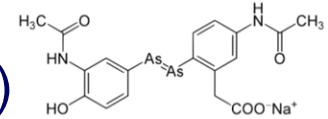
↓ toxické účinky, dráždivé a senzibilizační účinky

Využívání přírodních ATB látek od pradávna, zejména rostliny. ATB se našly v mumiích (stopy tetracyklinu), léčba ran ve středověku – plíseň a pavučiny

## Éra chemoterapeutik

**1909 P. Ehrlich** syntetizoval salvarsan (arsfenamin)

**1932 E. Domagk:** prontosil → sulfonamidy



## Éra antibiotik

1871 popsán antagonismus *Penicillium* sp. vs. Bakterie

1898 Honla, Bukovský - antimikrobiální účinky extraktu *P. aeruginosa*

1896 E. Duchesne (využití extraktu kultury *Penicillium* sp. )

**1928-1929 Flemingův** objev penicilinu.

**1939 H. W. Florey a E. B. Chain** izolují penicilin z kultury *P. notatum*.

1941 - 1. použití, do praxe koncem II. světové války

Pojem antibiotikum byl navržen v roce 1942 Waksmanem

Nyní je známo >10 000 antibiotik, z nich je odvozeno >100000 polysyntetických a syntetických látek. Jen zlomek z nich se používá v klinické praxi

# Antibiotika (chemoterapeutika)

Selektivní + netoxické + dostupné

## Podle chemické struktury

názvy 1 ATB = 1 x chemický + 1 x generický + n x firemní

## Spektrum účinku - mikroby, na které ATB teoreticky působí

Antibiotika s **úzkým spektrem** účinku

Antibiotika se **širokým spektrem** účinku

## Typ účinku

**Baktericidní** - MIC  $\cong$  MBC

**Bakteriostatická** - MIC  $\lll$  MBC (počítá se se spoluúčastí imunit. sysyt.)

## Mechanismus účinku

# Typ účinku

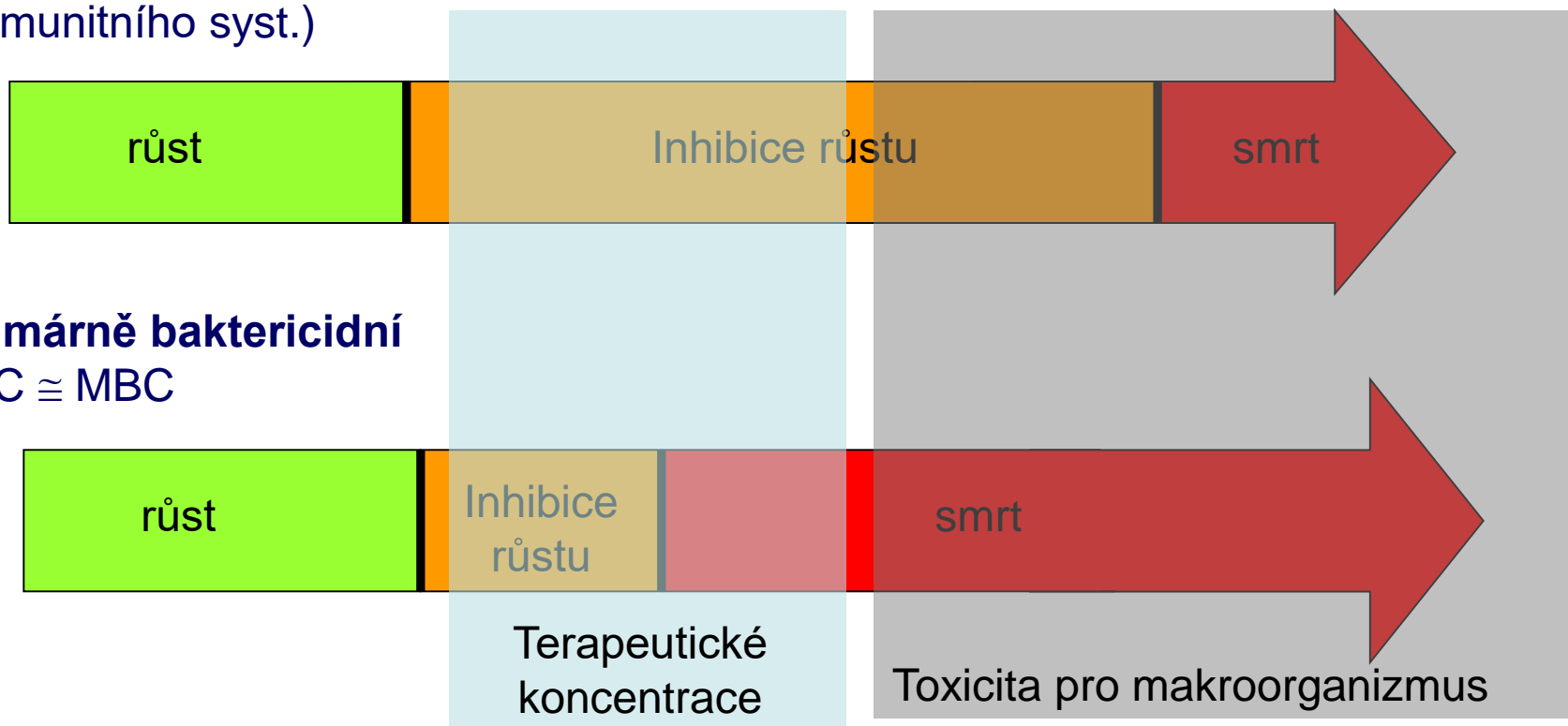
**MIC** – minimální inhibiční koncentrace = nejmenší koncentrace antibiotika  
inhibující růst bakterií

**MBC** – minimální baktericidní koncentrace nejmenší koncentrace  
usmrcující bakterie

## Primárně bakteriostatická

MIC  $\ll$  MBC

(počítá se spoluúčastí  
imunitního syst.)



# Mechanismus účinku

## **Inhibice syntézy bakteriální stěny:**

betalaktamy (blok transpeptidázy)

glykopeptidy (vazba na acyl-D-alanyl-D-alanin), bacitracin

## **Poškození syntézy cytoplasmatické membrány:**

cyklické lipopeptidy (vazba na LPS), aminoglykosidy, peptidy

## **Vliv na syntézu nukleových kyselin:**

ansamyciny, fidaxomycin (RNA-polymeráza), chinolony (gyrázy)

## **Kompetitivní inhibice metabolismu:**

sulfonamidy (PABA→DHF), trimethoprim (DHF →THF)

## **Inhibice proteosyntézy:**

aminoglykosidy (30S a 50S), makrolidy (50S), linkosamidy (50S), chloramfenikol (50S), oxazolidinony (50S), tetracykliny (30S)

## Účinek závislý na koncentraci ATB - $C_{\max}/MIC$

(aminoglykosidy, koloistin, metronidazol,...)

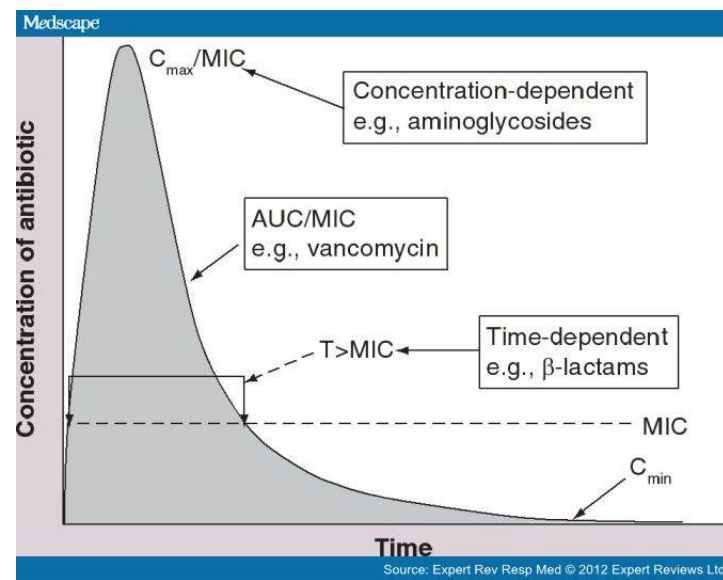
Snaha o dosažení max. plazmatické koncentrace

Zvýšení koncentrace ATB (8 – 10 x MIC) výrazně zvýší cidní efekt Aplikace méně často ve formě bolusu → vysoká hladina rychlé hubení bakterií

## Účinek závislý na čase – $T > MIC$

( $\beta$ -laktamy, částečně pak makrolidy,  
linkosamidy, linezolid ...)

Zvýšení koncentrace ATB neovlivní účinek  
Snaha dosáhnout MIC v krvi co nejdéle  
( $c(ATB) > MIC$  po 40–70 % času)



## Účinek závislý na koncentraci v čase – $AUC/MIC$

(fluorochinolony, glykopeptidy, tetracykliny, ...)

Zvýšení koncentrace ATB neovlivní účinek – dosáhnout MIC v krvi po co nejdelší dobu ( $c(ATB) > MIC$  po 40–70 % času)



# Farmakologické parametry ATB

Vstřebávání - způsob podání

Biologická dostupnost – podíl ATB, který se dostane do krve

Distribuce ATB - **distribuční objem:**

- krevní plazma (3-4 l)
- extracelulární tekutina (13-16 l)
- celková tělesná voda (40-50 l) – průnik do tkání a buněk

Biotransformace - metabolity

Biologický poločas =  $\downarrow$  c(ATB) na 50 %

Eliminace – clearance (= očištěný objem plazmy / čas)

## Post-antibiotický efekt (PAE)

účinek na mikroba přetrvává i po poklesu hladiny ATB pod MIC

Doba, která je třeba, aby kultura (po přenesení z média s ATB do média bez ATB) dosáhla logaritmické fáze růstu.

U ATB s dlouhým PAE (> několik hodin), lze prodloužit intervaly podávání  
(aminoglykosidy, fluorochinolony, glykopeptidy aj.)

---

## Hydrofilní ATB - $\beta$ -laktamy, aminoglykosidy, glykopeptidy aj...

↓ distribuční objem

nepronikají membránami (ne IC patogeny)

převažuje eliminace ledvinami (v nezměněné formě)

(výjimky, např. OXA, ceftriaxon – biliární exkrece)

## Lipofilní ATB - fluorochinolony, makrolidy, RIF, CMP, tetracykliny, linkosamidy, linezolid aj.

↑ distribuční objem

volný průnik membránami

převažuje eliminace v játrech (metabolizovány)

(výjimky, např. CIP – 60 % eliminováno renálně)

# Nežádoucí účinky ATB

## Alterace imunitního systému – imunosuprese

- reakce na rozpad bakteriálních buněk (Jarish Herxheimer)
- **alergické reakce** – pestré klinické projevy (urtika, exantémy, kontaktní dermatitis, léková horečka, cévní projevy, sérová nemoc, **anafylaktický šok**).

## Biologické účinky antibiotik

Vliv na přirozenou bakteriální mikroflóru

Širokospektrá antibiotika, příp. ATB účinná na anaeroby

→ **superinfekce** (kandidy, pseudomonády, MRSA, *C. difficile* - pseudomembr. colitis aj.)

→ **dysmikrobie** GIT (dyspepsie, hypovitaminóza k),  
vagina, DÚ

## Interakce s jinými léčivy

např.: indukce jaterní metabolizace (RIF) → ↓C makrolidů, TET aj.

inhibice – cytochrom P450 - makrolidy, FQ, azoly – ↑ warfarin aj.

fyzikálně-chem. Inkompatibilita (**aminoglykosidy X cefalosporiny**)

# **Přímá toxicita**

**Lokální dráždění** - bolestivá aplikace - i.m., tromboflebitis - i.v.,  
GIT potíže - p.o.

**Nefrotoxicita** - selhání ledvin

(aminoglykosidy, polypeptidy, glykopeptidy, amfotericin B)

**Hepatotoxicita**

(OXA, kotrimoxazol, makrolidy, RIF, tetracykliny, nitrofurantoin aj.)

**Hematotoxické účinky** - poškození krvetvorby - aplastická  
anémie, agranulocytóza aj.(CMP, linezolid, amfotericin B)

**Kardiotoxicita** (makrolidy)

**Ototoxicita** (aminoglykosidy)

**Neurotoxicita** - neuromuskulární blokáda či neuropatie

(vysoké dávky PNC, karbapenemy, FQ aj.)

**Porucha kostního a zubního vývoje** (tetracykliny)

**Teratogenní účinky**

aj.

# Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

**Primární přirozená rezistence** – rezistence všech kmenů daného druhu, a to bez ohledu na event. předchozí expozici ATB (např.  $\beta$ -laktamová ATB nepůsobí na mykoplasmata - nemají stěnu)

**Sekundární získaná rezistence** – rezistence určitého kmene, vyvolaná obvykle předchozí expozicí antibiotiku

**Penicilinový typ** (multiple step mutation) - po dlouhodobém podávání některých antibiotik (penicilinu)

**Streptomycinový typ** (one step mutation) - rychlý vznik vysoce rezistentních kmenů (streptomycin, erytromycin, rifampicin aj.)

## **Přenos rezistence –**

Dělení z buňka mateřská → buňky dceřiné

Přenos genů mobil. genetickými elementy (plazmidy, transpozony, fágy, integrony aj.)

Horizontální přenos: transdukce - fágy  
konjugace  
transpozice  
transformace

## **Mechanismy rezistence:**

- **Změna cílové struktury (receptoru) – změna PBP**
- **Tvorba cílových míst v nadbytku, příp. imitace cílových míst**
- **Změna / náhrada metabolické dráhy**
- **Enzymatická inhibice/inaktivace antibiotika – betalaktamázy aj.**
- **Zábrana přístupu ATB k cílové struktuře – pouzdro, zevní membrána ve stěně G-, poriny ( pro hydrofilní ATB s malou molekulou), blok transportu přes cytoplazmatickou membránu**
- **Zábrana aktivace ATB – u ATB podávaných ve formě „prodrug“ –  
↓ účinku enzymů aktivujících nitroimidazoly**
- **Omezená penetrace antibiotika do bakteriální buňky - poriny**
- **Aktivní transport ATB z buňky – efluxní pumpy**

**Zkřížená rezistence** - současná rezistence k ATB, která mají podobnou chemickou strukturu a stejný mechanismus účinku (oboustranně či jednostranně zkřížená rezistence)

# Vývoj a registrace ATB

**Preklinické stádium** (testování kandidátních molekul, *in vitro* a *in vivo* testy na zvířatech)

## Klinické zkoušení

- I. – zdraví dobrovolníci (n\*10) – určení farmakologických parametrů, bezpečnost
- II. – nemocní vs. placebo (n\*100) – účinnost, velikost dávky, cílová populace
- III. – přípravek vs. standardní léčba (n\*100-1000) multicentr. randomizované dvojitě zaslepené studie. Srovnání účinnosti a bezpečnosti u cílové skupiny

**Registrace** (cca 12-15 let) – SÚKL (ČR), European Medicines Agency (EU)

**Summary of Product Characteristics (SPC)** – název, firma, složení, lék. forma, farmakolog. a farmaceut. vlastnosti, data registrace aj. + klinické údaje vč. indikace, dávkování, NÚ, kontraindikace aj.

**Léčba off-label** – použití registrovaného přípravku neschváleným způsobem (možné právní důsledky → evidence-based medicine)

**Individuální dovoz** – použití neregistr. přípravku (není náhrada, evidence-based medicine, registrace v zahraničí, hlášení SÚKL)

**Specifický léčebný program** – na vzácné nemoci, konkrétní podmínky použití schvaluje MZd ČR → kontrola SÚKL

**IV. – postregistrační sledování** – nežádoucí účinky, detailní působení