

# **Základy antimikrobiální terapie 2**

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

**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.

# ATB a chemoterapeutika: dříve a nyní

## Antibiotika

PNC, STM, TTC, CMF, ..

- původ z mikroorganismů
- vysoká účinnost (mg/den)
- netoxická (selektivní)

## Chemoterapeutika

sulfonamidy, chinolony, ...

- syntetické přípravky
- nižší účinnost (g/den)
- nežádoucí účinky

1960: semisyntetická ATB (ampicilin, meticilin,... cefalosporiny)

po 1985: vysoce účinná plně syntetická ATB (FQ, LNZ, ...)

Antibiotika= antibakteriální  
přípravky, bez rozdílu

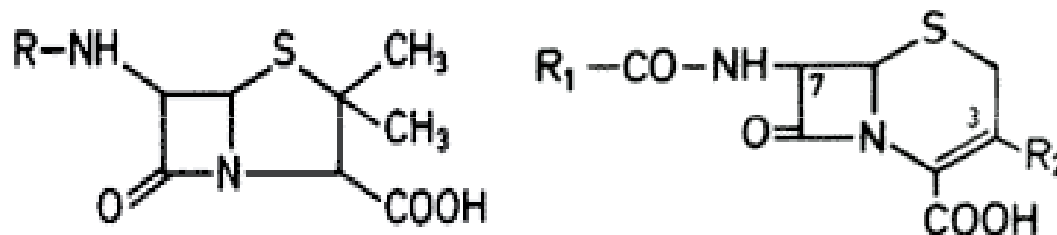
Chemoterapeutika = onkologická  
medikamentózní léčba

# Třídění ATB

Podle chemické struktury:

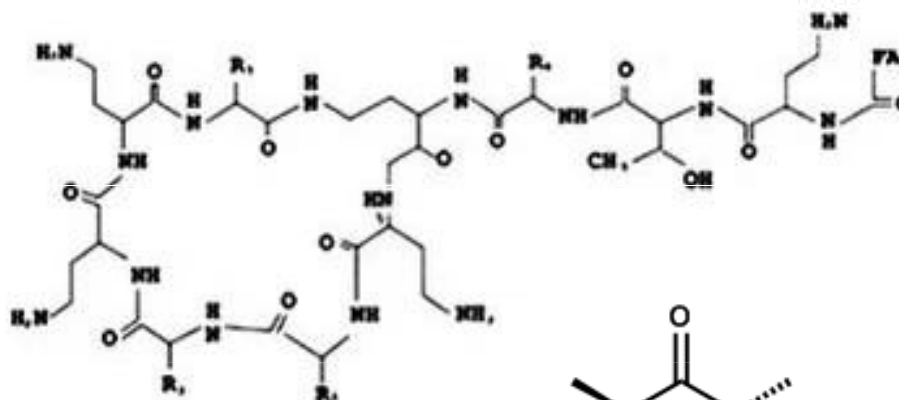
a)  $\beta$ -laktamy

(čtyřčlenný beta-laktamový kruh)



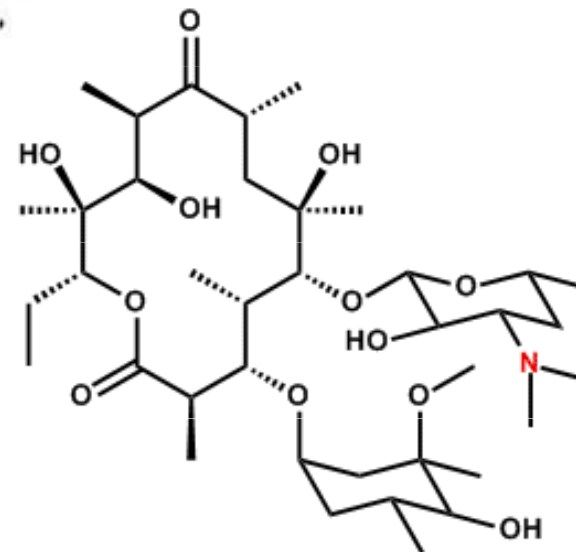
b) peptidy

(peptidový řetězec)



c) makrocycly

(makrocyclický laktonový kruh)



# Třídění ATB

Podle účinku na bakterie:

## a) podle rozsahu spektra působení

- širokospektrá ATB (TTC, CMF, karbapenemy, ...)
- úzkospektrá ATB (PNC, OXA, VAN, LIN, COL, ..)
- proti konkrétnímu agens (protistafylokoková ATB, protipseudomonádová ATB, antituberkulotika, ...)

## b) podle intenzity účinku

- baktericidní (peniciliny, aminoglykosidy, ...)
- bakteriostatická (tetracykliny, makrolidy, ...)

# Třídění ATB

Podle jejich použití v praxi:

a) podle toho, koho/co léčíme

humánní x veterinární antibiotika

b) podle způsobu podávání

- orální (perorální) přípravky
- parenterální přípravky
- přípravky pro lokální aplikaci

c) podle dostupnosti

- volná ATB (smí předepsat každý lékař)
- vázaná ATB (musí povolit ATB středisko)
- volně prodejná ATB (v některých zemích, ne v ČR)



# 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**

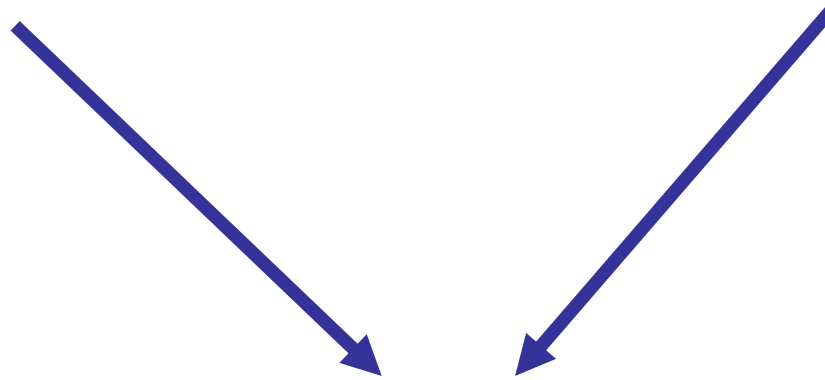
# Základní pojmy

- **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

$Pd = \text{efekt}/\text{čas}$

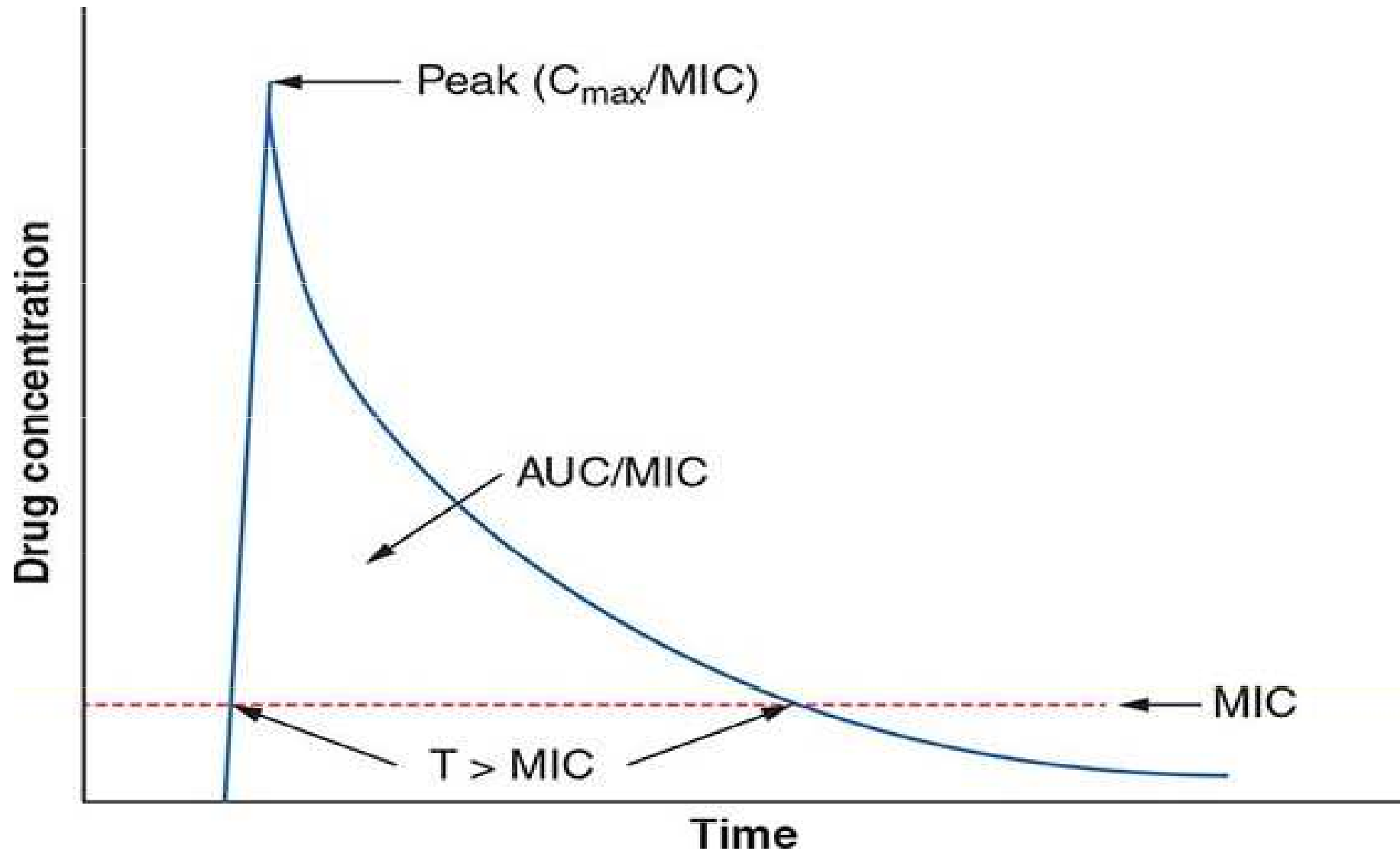
$Pk = \text{koncentrace}/\text{čas}$



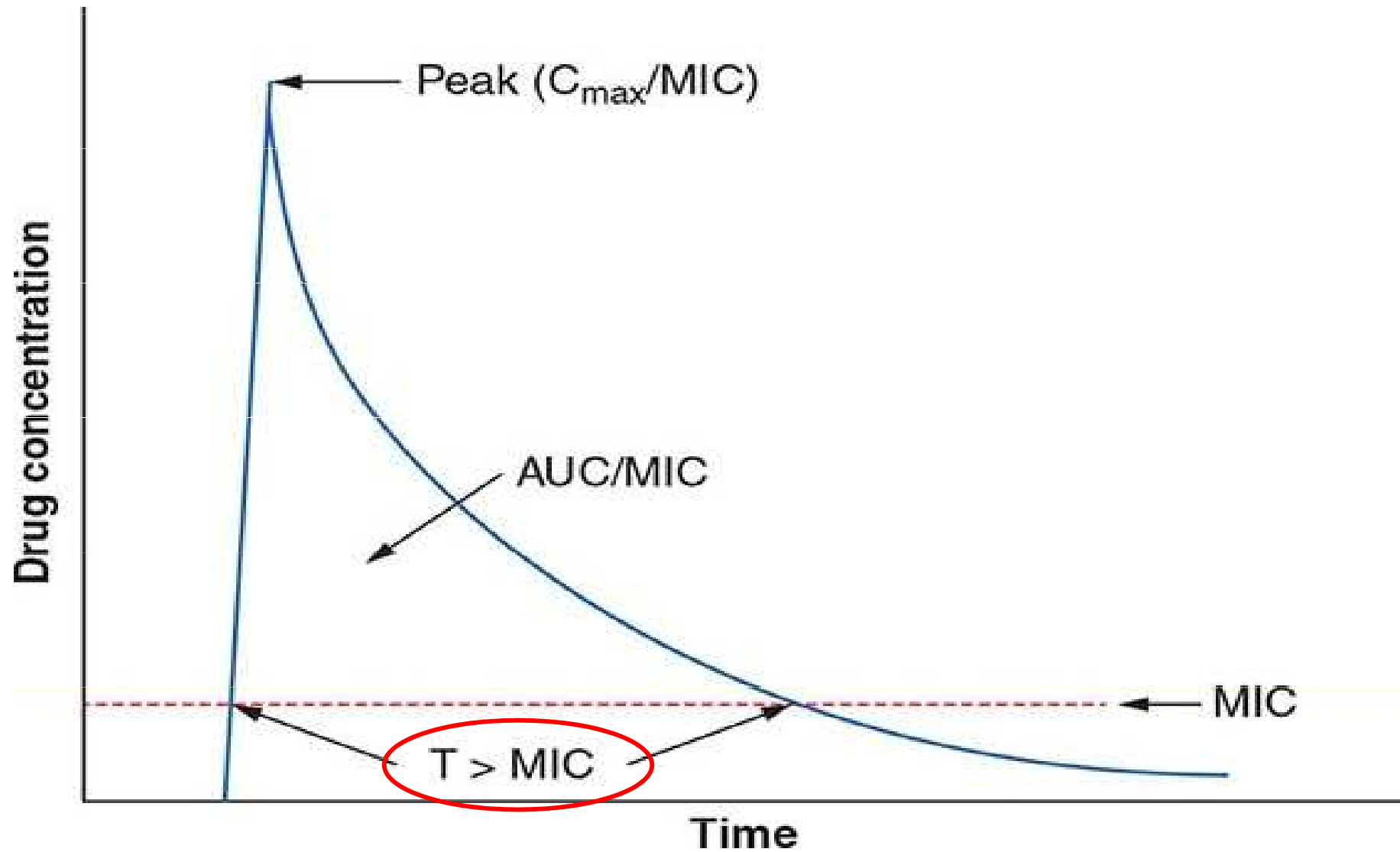
$Pd/Pk = \text{efekt}/\text{koncentrace}$

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

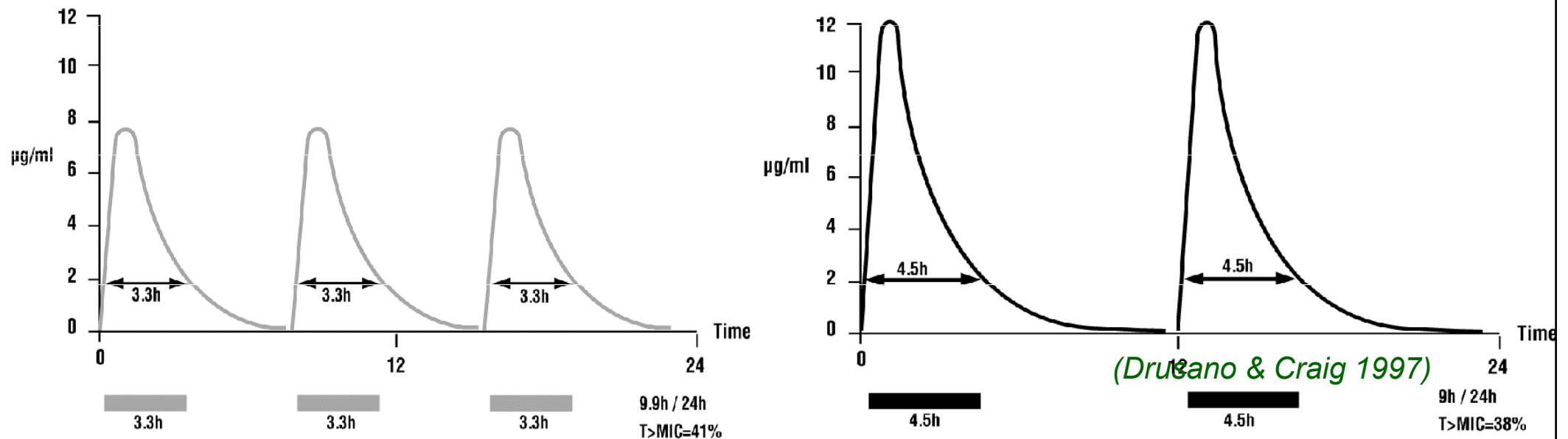
# PK/PD parametry (farmakokinetika/MIC)



# $\beta$ -laktamová antibiotika



# ATB závislá na čase



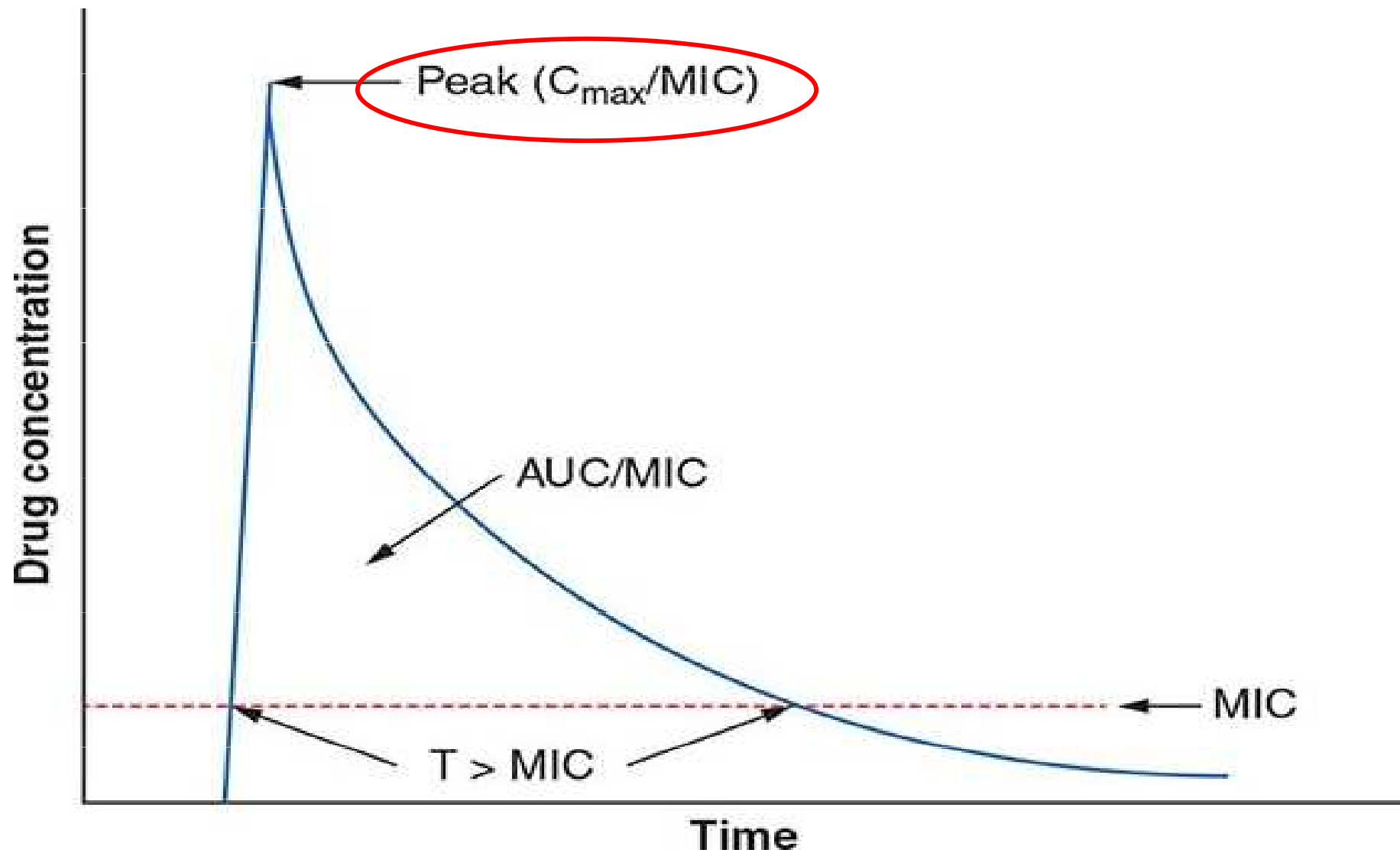
Augmentin 3x 625 mg vs. 2x 1 g  
účinnost v obou režimech po cca 40 % intervalu  
baktericidní ATB, ale bakteriostatický režim

# Závěry: ATB závislá na čase

- S jistotou sem patří pouze  $\beta$ -laktamy.
- Velmi záleží na dávkovacím režimu: OXA:  $6x\ 2g > 4x\ 3g > 3x\ 4\ g$   
CTX:  $3x\ 2g \approx 4x\ 1g$
- 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

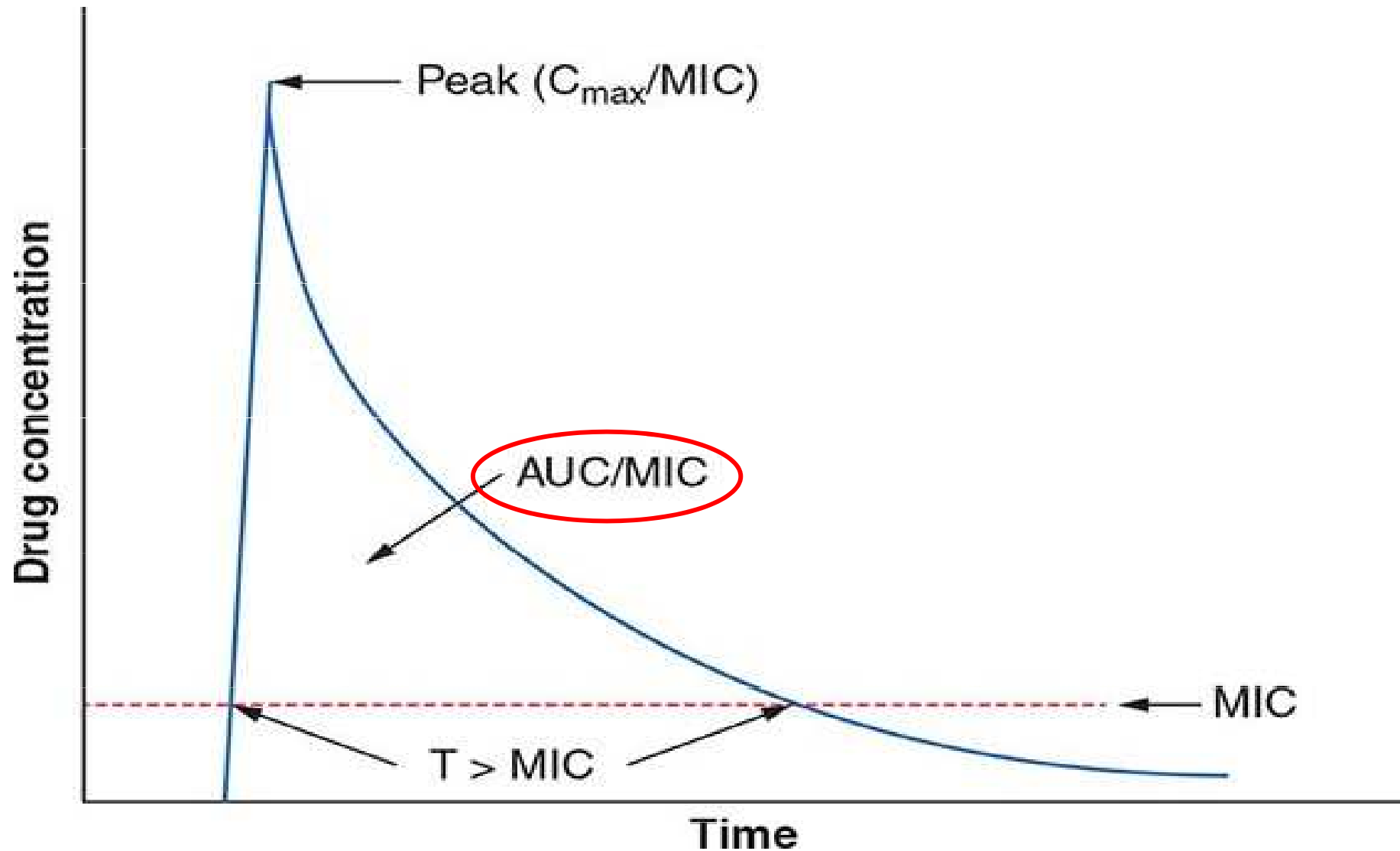




## Závěry: ATB závislá na $c_{\max}/\text{MIC}$

- 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

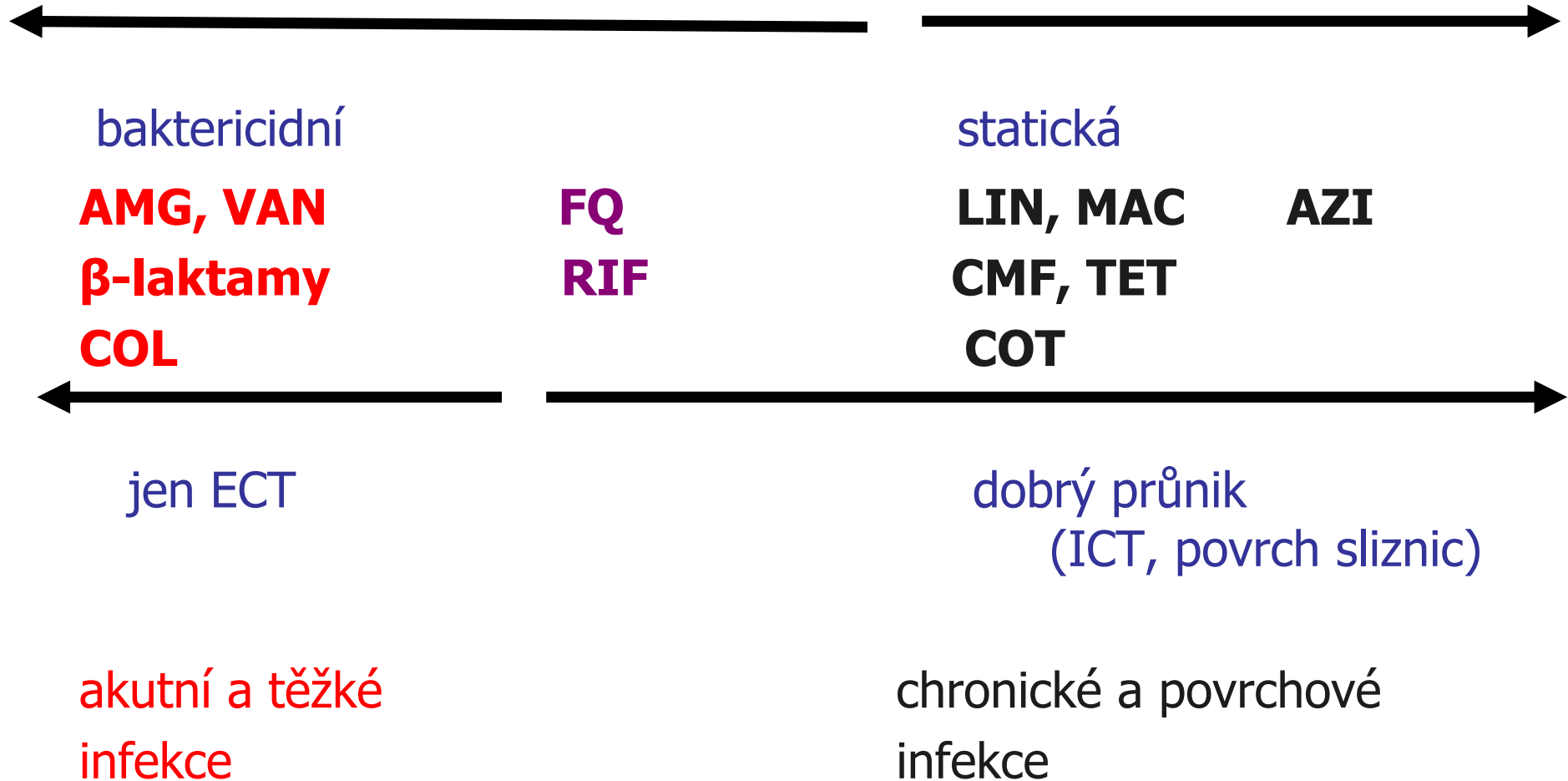


účinek závisí na koncentraci i na čase

## 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

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

# Rozdělení antibiotik

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny  
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



# 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

# 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):

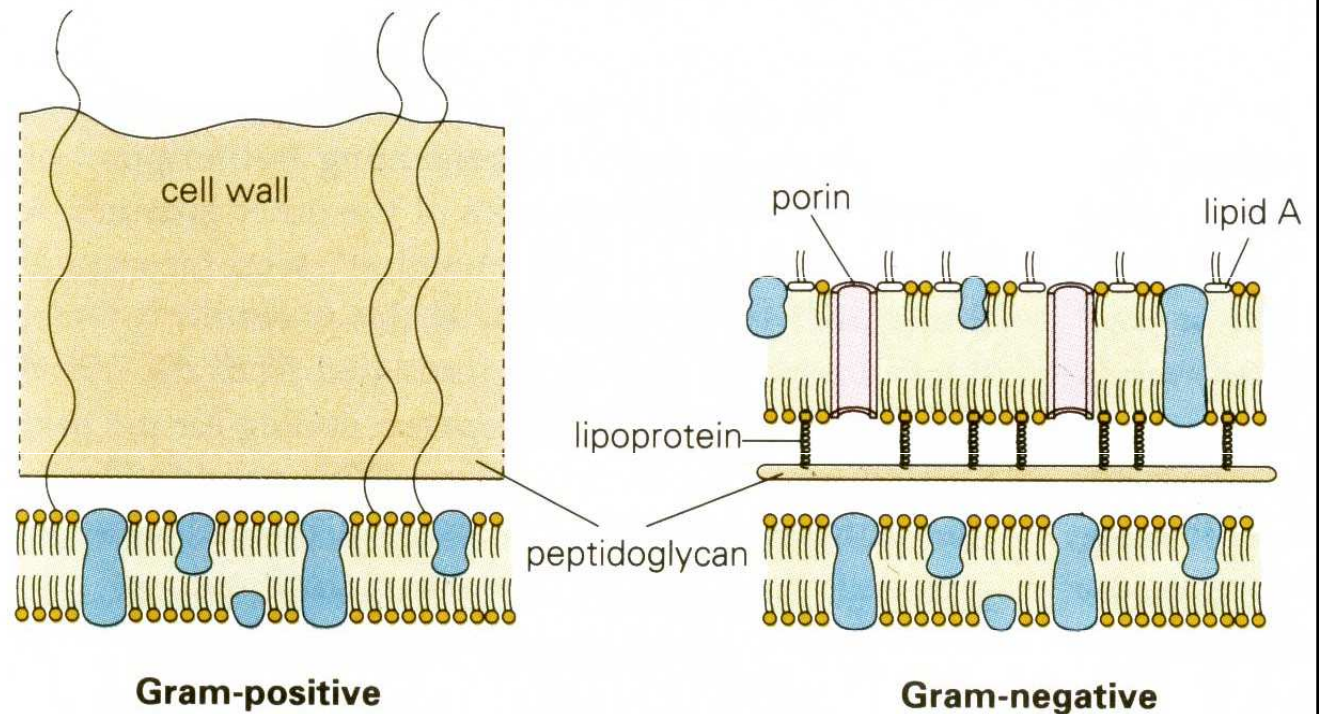
- Produkci **bakteriálních (inaktivujících) enzymů**, které rozrušují nebo modifikují strukturu ATB (jednoduchý mechanismus, k jeho vzniku může stačit syntéza jediného druhu bílkoviny, kódovaná jediným genem, snadno přenosná mezi jednotlivými mikroby i mezidruhově)
- **Alterací bakteriální stěny** vedoucí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

# 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.



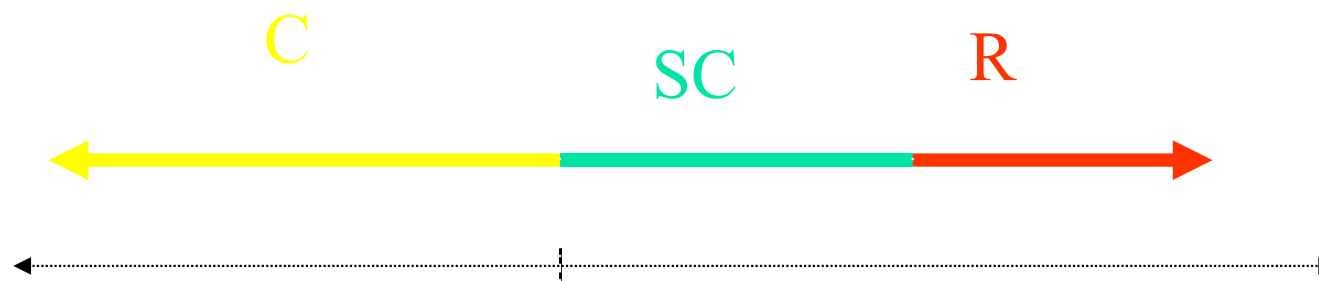
# Hlavní metody testování citlivosti

- **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 $\mu$ 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



# Breakpoints

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

EUCAST: Clinical breakpoints - Internet Explorer

http://www.eucast.org/clinical\_breakpoints/

Soubor Úpravy Zobrazit Oblíbené položky Nástroje Nápověda

Home Conta

**EUCAST** EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING  
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**Clinical breakpoints**

Organization EUCAST structure, committees and statutes

EUCAST News

Clinical breakpoints See → information on Clinical breakpoint tables.

About "Clinical breakpoints".  
Splitting MIC wild type distributions  
When there are no breakpoints?

**Breakpoint table for bacteria**

Clinical breakpoints - bacteria (v 7.1) - pdf file for  
Clinical breakpoints - bacteria (v 7.1) - excel file for

**USE OF COOKIES**

By using this website, you agree to its use of cookies. ESCMID uses **cookies** to

I AGREE MORE INFORMATION

http://www.eucast.org/organization/

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\_files/Breakpoint\_tables/v\_7.1/Breakpoint... - Internet Explorer

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\_files/Breakpoint\_tables/v\_7.1/Breakpoint... - Internet Explorer

Soubor Úpravy Zobrazit Oblíbené položky Nástroje Nápověda

Messages: Several changes added or revised.  
Changes of antibiotic advice for beta-lactamase inhibitor combination agents.

**Enterobacteriaceae**

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 7.1, valid from 2017-03-10

Disk diffusion (EUCAST standardized disk diffusion method)  
Medium: Mueller-Hinton agar  
Inoculum: 1x10<sup>8</sup> c.f.u./disc  
Incubation: 35°C, 18h  
Reading: Read zone sizes at the point of no regrowth viewed from the back of the plate against a dark background  
Microbial with reference strain  
Quality control: Enterobacter sp. ATCC 25922. For control of the inhibitor component of beta-lactam-inhibitor combination disks, use other Enterobacter spp. ATCC 35218 or Klebsiella pneumoniae ATCC 700603.

Antibiotic	MIC breakpoint (mg/L)		Disk breakpoint (μg)		Zone diameter (mm)		Notes
	S.S.	R.C.	S.S.	R.C.	S.S.	R.C.	
Penicillins <sup>a</sup>							a. Lettered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method. b. VITE type Enterobacteriaceae are categorized as susceptible to penicillins. c. Some exceptions apply to organisms with MICs of 0.5 mg/L and P. mirabilis. In these cases, when this is the case, use the MIC breakpoint S 0.5 mg/L and the corresponding zone diameter breakpoint S 25 mm. d. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L. e. For susceptibility testing purposes, the concentration of ticarcillin is fixed at 4 mg/L. f. Ticarcillin is only applicable to certain regulatory authorities to license a high-dose regimen of 2 g i.v. q. 4h. g. Use 30:30 as the reference control for combination MIC determinations. h. Ignore growth that may appear as a thin inner zone on some batches of Mueller-Hinton agar. i. Interpretability altered from previous. j. Ignore related entries within the inhibition zone for E. coli.
Amoxicillin	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	10	10	14	14	
Amoxicillin-clavulanic acid	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	10-10	10 <sup>10</sup>	14 <sup>14</sup>	14 <sup>14</sup>	
Aztreonam	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	10	10	14	14	
Amoxicillin-clavulanic acid (concomitant UTI only)	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	10-10	10 <sup>10</sup>	14 <sup>14</sup>	14 <sup>14</sup>	
Piperacillin	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Piperacillin-tazobactam	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16-16	16 <sup>16</sup>	20 <sup>20</sup>	20 <sup>20</sup>	
Ticarcillin	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Ticarcillin-clavulanic acid	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16-16	16 <sup>16</sup>	20 <sup>20</sup>	20 <sup>20</sup>	
Polymyxins							
Polymyxin B	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin M9	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B5	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B10	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B20	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B40	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B80	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B160	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B320	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B640	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B1280	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B2560	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B5120	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B10240	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B20480	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B40960	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B81920	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B163840	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B327680	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B655360	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B1310720	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B2621440	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B5242880	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B10485760	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B20971520	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B41943040	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B83886080	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B167772160	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B335544320	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B671088640	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B1342177280	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B2684354560	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B5368709120	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B10737418240	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B21474836480	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B42949672960	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B85899345920	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B171798691840	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B343597383680	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B687194767360	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B1374389534720	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B274877907520	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B549755815040	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B1099511630080	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B2199023260160	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B4398046520320	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B8796093040640	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B17592186081280	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B35184372162560	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B70368744325120	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B14073748650240	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B28147497100480	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B56294994200960	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B112589988401920	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B225179976803840	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B450359953607680	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B900719887215360	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B1801439774430720	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B3602879548861440	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B7205759097722880	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B14411518195445760	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B28823036390891520	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B57646072781783040	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B115292145563566080	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B230584291127132160	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B461168582254264320	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B922337164508528640	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B1844674329017157280	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B3689348658034314560	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B7378697316068629120	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B14757394632137258240	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B29514789264274516480	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B59029578528549032960	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B118059157057098059520	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B2361183141140196119040	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B472236628228039228080	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B944473256456078456160	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B18889465129121569132320	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B37778930258243138264640	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B75557860516486276529280	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B15111572112897255058560	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B302231442257945111117120	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B60446288451589092222240	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B12089257690317818444480	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B24178515380635636888960	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B4835703076127127377920	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B96714061522544247554840	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B193428123051128495109680	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B386856246102567190219360	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B773712492205135380418720	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B154742496401270760837440	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B309484992802541521674880	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B618969985605083043349760	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B123793997121016668699520	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B247587994242033333999040	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B495175988484066667998080	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B990351976968133335996160	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B1980703953936266711992320	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B396140790787253343984640	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B792281581574506687969280	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B158456316348913337938560	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B316912632737826675877120	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B633825265475653351755440	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B1267650530951306703510880	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B2535301061902613407021760	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B5070602123805226814043520	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B10141204256010453628087040	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B20282408512020907256174080	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B4056481702404181451228160	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B8112963404808362902456320	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B16225926809616725804912640	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B32451853619233451619825280	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B64903707238466903239650560	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B129807414476938184793111120	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	
Colistin B259614829553787671586222240	S <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	16	16	20	20	

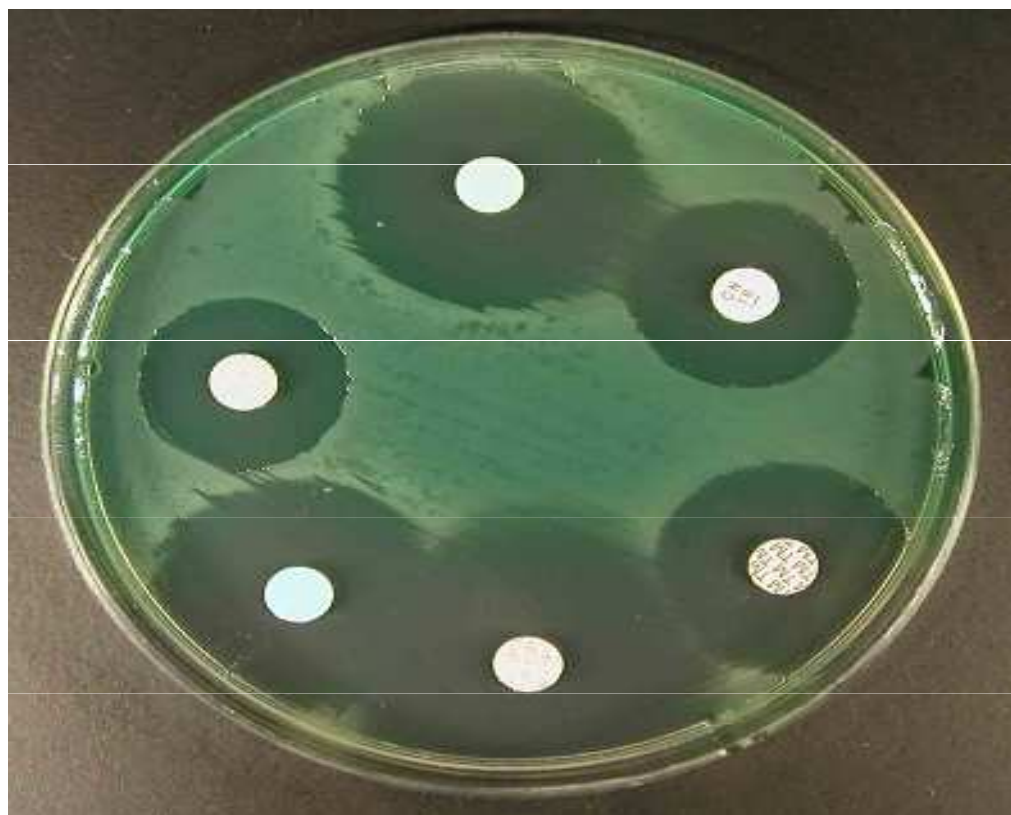
# Hlavní zdroje pro vytváření BP

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

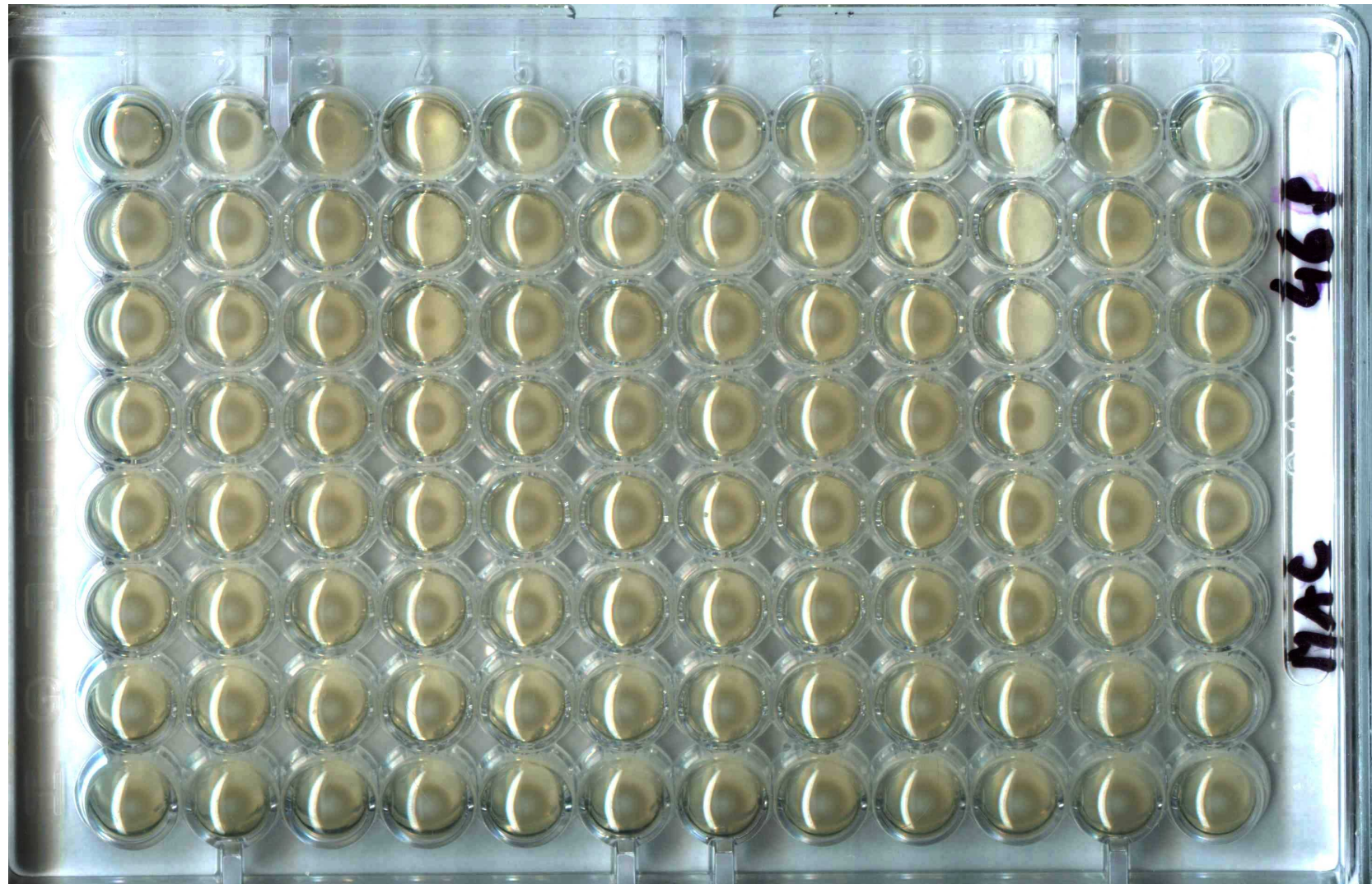
Farmakologické vlastnosti přípravku – **farmakologické BP**

Data o **klinické účinnosti**

# Testování citlivosti k antibiotikům (disková difusní metoda)

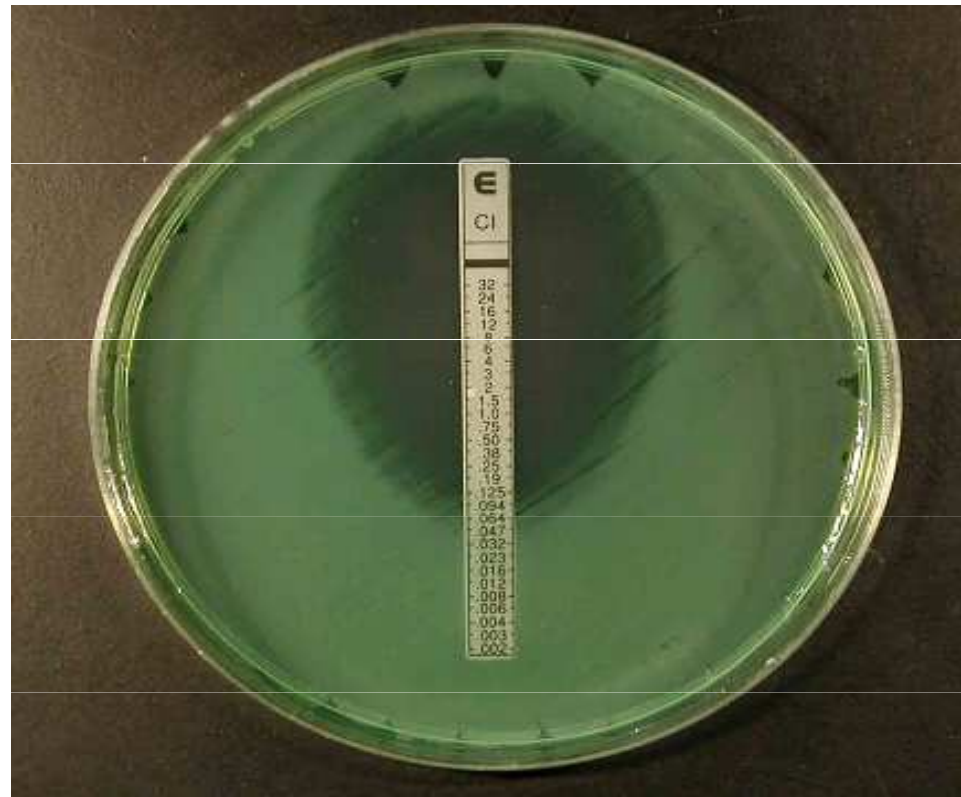


# Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)



# 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)

# 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?

# 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