

# Mechanismy účinku antimikrobiálních látek

# Primární efekt antimikrobiálních látek :

## BAKTERIOSTATICKÝ :

tyto látky způsobí pouze zastavení množení bakterií, přičemž exponované bakterie nejsou usmrceny, není ovlivněno přirozené odumírání klidových forem bakterií

- antimetaboly sulfonamidy, trimetoprim, k.nalidixová, furantoin
- fce a nebo syntéza NK k. nalidixová, novobiocin, ansamyciny
- proteosyntéza makrolidy, linkosamidy, tetracyklin, chloramfenikol, pleuromutiliny

# Primární efekt antimikrobiálních látek :

## BAKTERICIDNÍ:

tyto látky působí usmrcení bakteriálních buněk prostřednictvím různých mechanismů

- ☐ syntéza buněčné stěny peniciliny, cefalosporiny, bacitracin, vankomycin, teikoplanin, imipenem, aztreonam
- ☐ permeabilita cytopl. membrány polymyxin, colistin
- ☐ inhibitory syntézy DNA gyrázy chinolony
- ☐ proteosyntéza aminoglykosidy

# Primární vs. sekundární efekt

## ■ Dle primárního efektu – baktericidní:

---

- **peniciliny a cefalosporiny** účinkují **jen na množící** se bakterie, zvyšováním jejich koncentrace nelze stupňovat účinek až ke baktericiditě všech stádií.
- **aminoglykosidy** působí **i na klidovou** fázi bakterií , v určitých situacích zde lze hovořit o baktericiditě při zvyšování koncentrací - **klinicky relevantní baktericidita**, je-li usmrceno 99 % všech exponovaných bakterií

## ■ Dle sekundárního efektu :

---

Antibiotika s primárním účinkem bakteriostatickým mohou mít vlivem metabolického působení např. ve zvýšené koncentraci účinek baktericidní.

# MECHANISMY ÚČINKU ANTIMIKROBIÁLNÍCH LÁTEK

- ❑ Inhibice syntézy buněčné stěny
- ❑ Poškození syntézy cytoplazmatické membrány
- ❑ Inhibice proteosyntézy
- ❑ Porucha syntézy nukleových kyselin
- ❑ Antagonismus a kompetitivní inhibice

# Inhibice syntézy buněčné stěny

Penicilíny, cefalosporiny, vankomycin, teikoplanin, bacitracin, cykloserin, fosfomycin

- Rozdílné složení buněčných stěn eukaryot a prokaryot
  - menší toxicita antibiotik na makroorganismus pacienta, neboť antibiotikum působí selektivně na narušení syntézy buněčné stěny bakterií
- Rozdílné složení stěny buněčné u grampozitivních a gramnegativních bakterií
  - G+ murein a kyselina teichoová a polysacharidy
  - G- murein a lipoproteiny a lipopolysacharidy
  - Účinkuje antibiotikum na oba typy bakterií nebo lépe na jeden typ ?  
↓
  - Odpověď je i ve skutečnosti na jaké cílové místo v buněčné stěně přesně antibiotikum působí.

# Inhibice syntézy buněčné stěny

## ■ Antibiotika s **irreversibilním baktericidním efektem** působící na syntézu buněčné stěny

---

- peniciliny a cefalosporiny ( $\beta$ -laktamy)
- vankomycin, teikoplanin, avoparcin (glykopeptidy)
- bacitracin

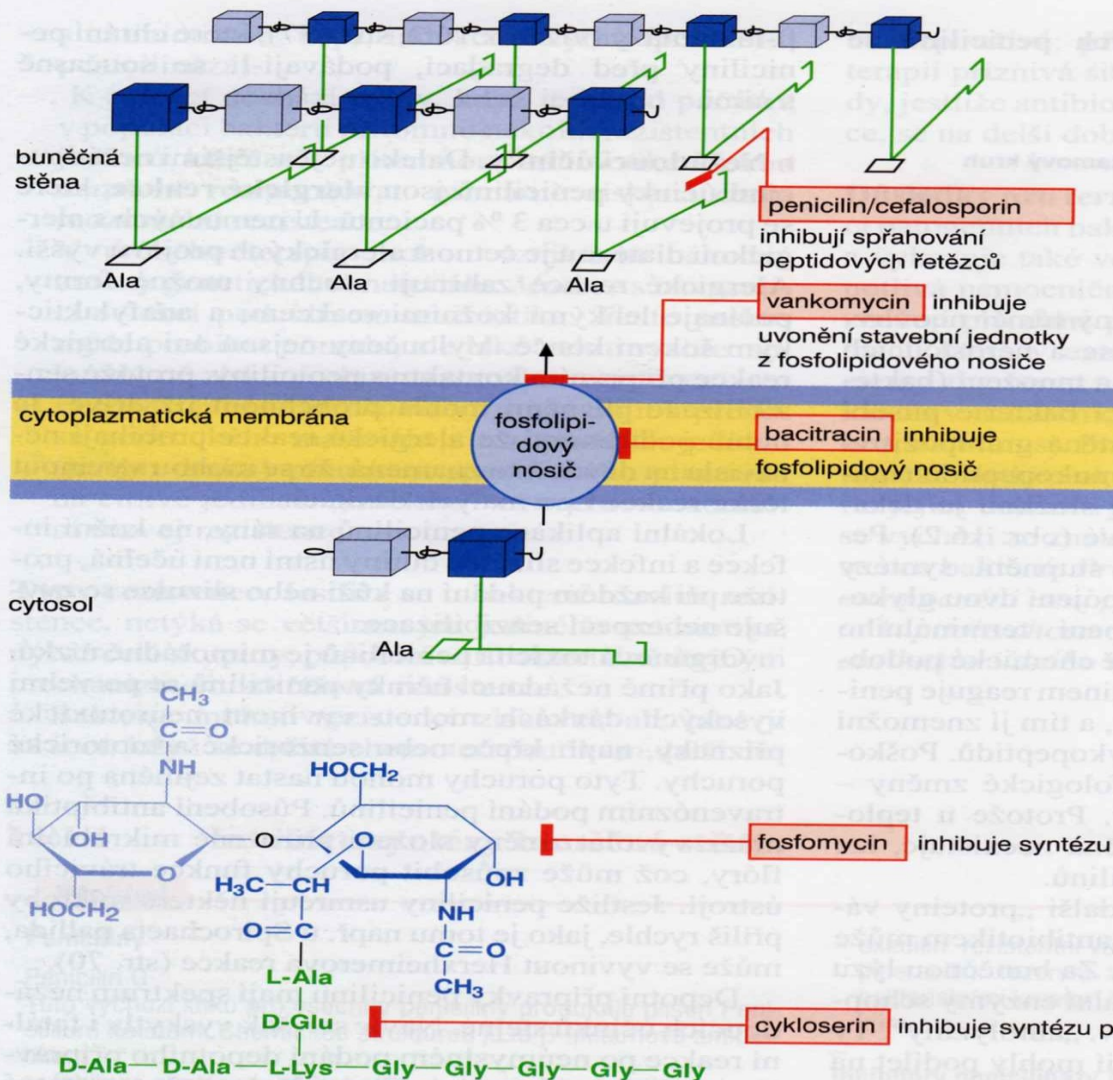
## ■ Antibiotikum s **efektem kompetitivní inhibice**

---

- cykloserin

# Syntéza buněčné stěny bakterie a místa zásahu některých antibiotik

„Farmakologie a toxikologie, Lullmann H., Mohr K., Wehling M., Grada publishing, 2002



**Obr. 16.2** Syntéza buněčné stěny bakterie a místa zásahu některých antibiotik. Dole je znázorněn vzorec základního stavebního kamene buněčné stěny, decapeptid kyseliny N-acetylglukosamin-N-acetylmuramové. Tato molekula je znázorněna zjednodušeným způsobem. Tzv. „fosfolipidový nosič“ („carrier“) tuto stavební jednotku vynese z nitra buňky směrem k buněčné stěně, do níž se zabuduje. Na základě několikanásobného spojení jednotlivých stavebních jednotek mezi sebou představuje buněčná stěna bakterií do určité míry makromolekulu.

decapeptid N-acetylglukosamin-kyselina N-acetylmuramová



# Peniciliny a cefalosporiny ( $\beta$ -laktamy)

- Zasahují do tvorby buněčné stěny prostřednictvím inhibice včleňování kyseliny glutamové, která umožňuje vznik síťovité struktury buněčné stěny a ovlivňuje její rigiditu. Vazba na transpeptidázy eventuelně na PBP.
- Jsou také schopny aktivovat autolytické enzymy, které řízeně katalyticky obměňují peptidoglykan, buňka pak následkem toho lyzuje.
- Ovlivňují pouze rostoucí a dělicí se buňky
- Nekombinovat s tetracykliny !

# Peniciliny a cefalosporiny ( $\beta$ -laktamy)

## funkce PBP

- Zásah  $\beta$ -laktamových antibiotik se projevuje v konečné fázi syntézy buněčné stěny, kdy se do hry dostávají **enzymy**, které umožňují zpevnění mureinu příčnými vazbami.
- Jelikož mají schopnost vázat penicilin a ostatní  $\beta$ -laktamy označují se jako **PBP = penicillin binding proteins**.
  - Schopnost vazby je dána podobností struktury  $\beta$ -laktamového kruhu a D-alanyl-D-alanyl dipeptidu mureinu.
  - $\beta$ -laktám se na PBP váže a dochází k acylaci a inaktivaci, buňka se nedělí a hyne.
  - Vazba na PBP 3 má například za následek zábranu dělení buněk, tvorbu dlouhých vláken, která jsou pozorovatelná i v mikroskopických preparátech patologického materiálu, charakteristických při terapii penicilínových ATB v nižších koncentracích.
  - Buňky disponují od tří do osmi druhů PBP, které jsou dle molekulové hmotnosti označovány čísly.
  - PBP grampozitivů nejsou citlivé k aztreonamu

# Peniciliny a cefalosporiny ( $\beta$ -laktamy) rozdělení PBP

## ■ PBP malé molekulové hmotnosti

- jsou transpeptidázy nebo karboxypeptidázy nejsou citlivé k cefalosporinům

## ■ PBP vyšší molekulové hmotnosti

- tvoří zkřížené vazby v peptidoglykanu
- jsou kritické pro dělení buňky, ale i pro metabolismus

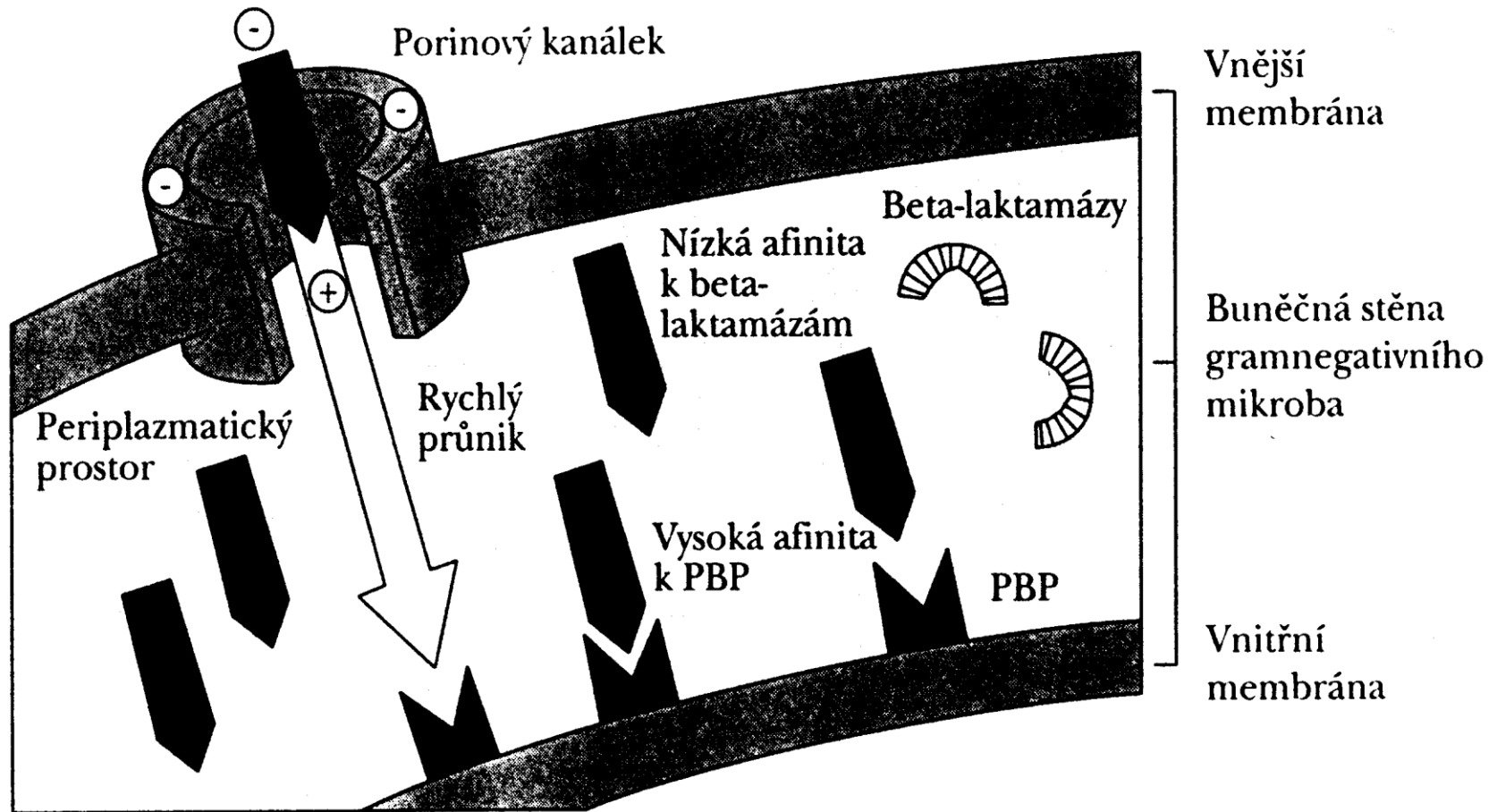
# Příklad :

## *Mechanismus účinku cefpiromu (cefalosporin IV. generace)*

- Všechny cefalosporiny IV. generace mají jako společný znak amonio-cyklopenteno - pyridinovou skupinu s kladným nábojem, která jejich molekule dává vlastnosti zwitterionu tj. bipolárního iontu.
- Molekula takového cefalosporinu proniká orientovaná **kladným** nábojem jako lovecká kulka **záporně** nabitým porinovým kanálkem ve stěně buňky gramnegativních mikrobů. Projde periplazmatickým prostorem, aniž je napadena betalaktamázi a mimořádně rychle se naváže na cílové PBP k nimž má vysokou afinitu.
- Viz. schéma

# Mechanismus účinku cefpiromu

Lovecké kulce podobná bipolární molekula cefpiromu se orientuje kladným nábojem do záporně nabitého porinového kanálku



# Vankomycin a teikoplanin

- Patří mezi glykopeptidová antibiotika, která interferují s konečnou fází syntézy buněčné stěny.
- Vážou se na D-ala-D-ala část prekurzoru stěnového pentapeptidu a tím zabraňují růstu buňky.
- Blokují přenos jednotlivých stavebních složek buněčné stěny shromažďovaných na lipoproteinovém nosiči
- Účinné pouze na G + koky

# Bacitracin

- Inhibice defosforylace undecaprenyl fosfátu, který působí jako přenašeč komplexu N-acetylmuramyl-N-acetylglukosamin pentapeptidu do buněčné stěny.
- Účinný především na grampozitivity a patogenní neisserie.

# Fosfomycin

- Interferuje pravděpodobně se zabudováním fosfoenolpyruvátu do N-acetylmuramové kyseliny, která je potřebná pro výstavbu bakteriální buněčné stěny.



# Cykloserin

- Strukturní analog D-alaninu jako stavební složky buněčné stěny
- Kompetitivní inhibitor enzymů účinkujících
  - na přeměnu L-alaninu na D-alanin
  - na spojení molekul D-ala-D-ala

# Poškození syntézy cytoplazmatické membrány

Polypeptidy  
Antimykotika

(colistin, polymyxin, tyrotricin)  
polyenového charakteru  
azolová  
allylaminové thiokarbamáty

- U antibiotik této skupiny - **irreversibilní baktericidní efekt**
- Mechanismus účinku především prostřednictvím:
  - narušení bariéry (únik důležitých složek - aminokyselin, purinů a pyrimidinů)
  - narušení osmotické stability bakteriální buňky,
  - v návaznosti také ovlivňuje syntézu NK a buněčné stěny

# Polypeptidy

- Působí na fosfolipidickou část cytoplazmatické membrány a narušují její propustnost (ztráta selektivní permeability a integrity).
- Účinkují na membrány G- bakterií.
- K dosažení baktericidního efektu není nutné, aby buňka byla ve stádiu růstu.

# Tyrotricin

- Je tvořen dvěma polypeptidy - gramicidinem a tyrocidinem.
- Poškozuje buněčnou membránu bakterií vytvářením pórů.
- Účinek rozšířen i na G<sup>+</sup> a houby.
- Nelze použít systémově pro hemolytické účinky => **lokální** použití.

# Polyeny

- Zasahují steroly přítomné pouze v membránách kvasinek a plísní, proto jsou selektivně účinné na tyto mikroorganismy.
- Se steroly tvoří komplexy s detergentním účinkem, který vede k narušení a až efektu rozpuštění membrány.

# Azolová antimykotika

- Antimykotika, inhibující enzymy konečné fáze syntézy ergosterolu v cytoplazmatické membráně hub
- !!! Nekombinovat imidazoly a polyeny, zabránou syntézy sterolů imidazoly, totiž následně chybí receptory pro vazbu polyenů

# Allylaminové thiokarbamáty

- výsledný pokles ergosterolu a akumulace squalenu narušuje membránové struktury a transport živin.

# Inhibice proteosyntézy

Aminoglykosidy, chloramfenikol, tetracykliny, makrolidy a linkosamidy, kyselina fusidová

oxazolidinony- linezolid a eperelinezolid

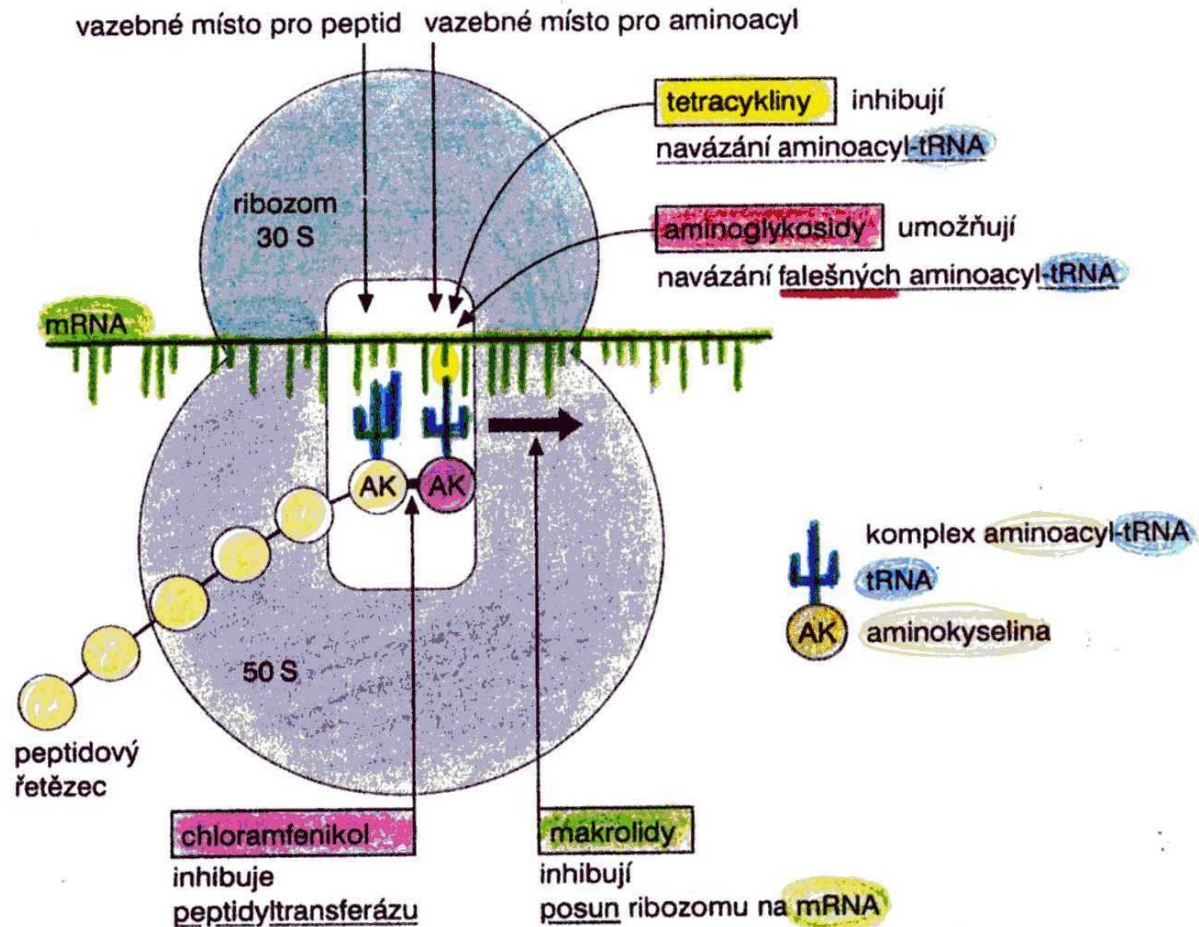
■ Rozdílné složení ribozómů eukaryot a prokaryot :

- menší toxicita antibiotik působících selektivně na narušení proteosyntézy bakterií, které mají ribozómy disociované do jednotek 50 S a 30 S (celkově 70 S) - u vyšších organismů jednotky 60 S a 40 S (celkově 80S)



# Inhibice proteosyntézy

- Antibiotika s **irreversibilním baktericidním efektem** působící na proteosyntézu
  - Aminoglykosidy
- Antibiotika s **reversibilním bakteriostatickým efektem** působící na proteosyntézu
  - Chloramfenikol
  - Tetracykliny
  - Makrolidy
  - Linkosamidy
  - Mupirocin
  - Kyselina fusidová



**Obr. 16.5 Mechanismus účinku látek inhibujících proteosyntézu v bakteriích.** Na ribozomu bakterií se syntetizuje peptidový řetězec podle mRNA, která má funkci matrice. Aminokyseliny se sem přivádějí ve formě komplexů aminoacyl + tRNA, a v oblasti vazebného místa pro aminoacyly na ribozomu se pak vážou na aktuálně nabízené triplety bází mRNA. Prodlužující se peptidový řetězec je – v oblasti vazebného místa ribozómu pro peptidy – spojen s mRNA prostřednictvím komplexu aminoacyl + tRNA té (nyní již „staré“) aminokyseliny, která právě před-

tím již byla k peptidu připojena. „Nová“ aminokyselina, aktuálně lokalizovaná na vazebném místě pro aminoacylovou skupinu, se působením peptidyltransferázy připojí k peptidovému řetězci. Při tom se tRNA nyní již předposlední („staré“) aminokyseliny uvolní. Nově navázaný komplex aminokyselina + tRNA se posune na peptidové vazebné místo, ribozom se tak vůči mRNA posune o jeden triplet bází. Tím se uvolní vazebné místo pro aminoacylovou skupinu a může proběhnout další krok syntézy.

# Aminoglykosidy

Např.: Streptomycin, kanamycin, neomycin, gentamicin, amikacin aj.

- Bakterie přijímají aminoglykosidy prostřednictvím aktivního transportního systému pro bazické oligopeptidy.
- Atakují 30 S ribozomální podjednotku, způsobují **chybné čtení genetické informace** a tím vznik **defektních proteinů**, vlivem chyby v jedné aminokyselině proteinové struktury => narušení schopnosti proteinu nabýt odpovídající konformaci nutnou pro jeho enzymatickou nebo strukturální funkci.
- Vlivem hromadění defektních proteinů v buňce pak dochází často i k **poruchám permeability a respirace** ... proto jsou aminoglykosidy jako jediné ze skupiny atakující proteosyntézu **baktericidní**
- Zvyšování koncentrace aminoglykosidu vede k **irreverzibilní baktericiditě**.
- Pro vazbu na ribozomální podjednotku je nutná specifická bílkovina, která u rezistentních mutant chybí

# Mechanismus účinku streptomycinu

- Streptomycin se pevně váže na fosfátovou „páteř“ 16S rRNA. Toto unikátní vazebné místo se nepřekrývá s místy jiných aminoglykosidů, které mají všeobecně více vazebných míst. Důsledkem toho změna v jediné AK v proteinu S12 vyvolá vysokou rezistenci ke streptomycinu, ale ne k ostatním aminoglykosidům.

# Amfenikoly

Chloramfenikol, florfenikol, thiamfenikol

- Stereospecifická vazba na 50 S podjednotku a účinek na enzym (peptidyltransferáza), který přenáší rostoucí řetězec AK.
- Konkrétně je blokováno napojení komplexu tRNA + nové aminokyseliny na prodlužující se peptidový řetězec.
- Nenarušuje tvorbu polyribosómů .
- V terapeutických dávkách zasahuje do metabolismu tuků inhibicí účinků esteráz.

# Tetracykliny

Tetracyklin, doxycyklin, oxytetracyklin, chlortetracyklin

- Vazba na 30 S podjednotku, interference s aminoacyl-t-RNA v iniciačním komplexu (vazby na m-RNA-ribosóm) , blok připojovaných AK.
- Narušení tvorby polyribosómů
- Výrazná komplexotvornost s dvoumocnými kationty (především  $\text{Ca}^{2+}$ ), vyblokování účinnosti.
- Bakteriostatické.

# Makrolidy

Erytromycin, roxitromycin, spiramycin, kltasamycin, klaritromycin, josamycin, azitromycin

Veterinární : tylosin, oleandomycin, tilmikosin

- Působí na 50 S podjednotku ribosomu, zabraňuje pak posunu celého 70 S ribozomu k následujícímu kodonu mRNA, zabraňuje na polypeptidovém stupni pokračování proteosyntézy (uspořádání pořadí AK), nižší koncentrace bakteriostatické, vyšší baktericidní

# Linkosamidy

linkomycin, klindamycin

- Vazba na 50 S ribozomální podjednotku.
- Vyvolává disociaci polyribosómů na 30 a 50 S podjednotky
- Bakteriostatický efekt, zesílený alkalickým a anaerobním prostředím.
- Zkřížená R s makrolidy.



# Linkosamidy, dalfopristin, quinupristin

- Podle nejnovějších studií tyto látky na rozdíl od chloramfenikolu neinterferují s enzymem peptidyltransferázou, ale spíše **blokují vstup do ribozomálního „tunelu“**, kterým vznikající peptidy opouštějí peptidyltransferázové centrum.
- V případě makrolidů a quinupristinu může bakteriální ribozóm syntetizovat krátký peptidický řetězec, ale jeho elongace je zastavena buď na vstupu (už nemohou vstoupit další AK k připojení) nebo na konci (blokování narůstajícího řetězce) výstupního ribozomálního „tunelu“.

# Oxazolidinony

linezolid a eperezolid

- Tlumí iniciaci proteosyntézy tvorbou ternárního komplexu složeného z ribozómu, mRNA a startovní tRNA
- Bakteriostatické působení proti G+.

# MLSKO

☛ Chcete si zapamatovat skupinu antibiotik, která se váže na 50S podjednotku ribozómu a mechanismem účinku je blokování proteosyntézy – toto je oficiální anglický výraz pro tuto skupinu?

makrolidy

linkosamidy

streptogramin

ketolidy

oxazolidinony

Téměř všechna atb účinkující na proteosyntézu MLASKOT

(makrolidy, linkosamidy, amfenikoly, streptogramin, ketolidy, oxazolidinon, tetracykliny)

# Mupirocin

- Kyselina pseudomonová A
- Inhibice proteosyntézy znemožněním vazby izoleucinu na tRNA a tím znemožnění využití této AK pro proteosyntézu.

# Kyselina fusidová

- Obsahuje steroidní strukturu a tím se odlišuje od všech ostatních atb.
- Inhibuje posun ribozómu na mRNA po proběhlé reakci peptydiltransferázy
- Interferuje s elongačním faktorem G, který katalyzuje přesun narůstajícího polypeptidového řetězce ribozomálním „tunelem“
- Bakteriostatické působení proti G+.

# Tiamulin, avilamycin, spectinomycin

- **Tiamulin** se váže na 50 S ribozomální podjednotku a zabraňuje správné pozici substrátu.
- **Avilamycin** vazebné místo na 23S rRNA a interference s iniciačním faktorem IF2, který stimuluje vazbu fMet-tRNA na 30S podjednotku na počátku translace.
- **Spectinomycin** inhibuje translokaci peptidyl-tRNA. Jeho účinek je bakteriostatický.

# Poruchy syntézy nukleových kyselin

## ☐ Interference s DNA bakterií

---

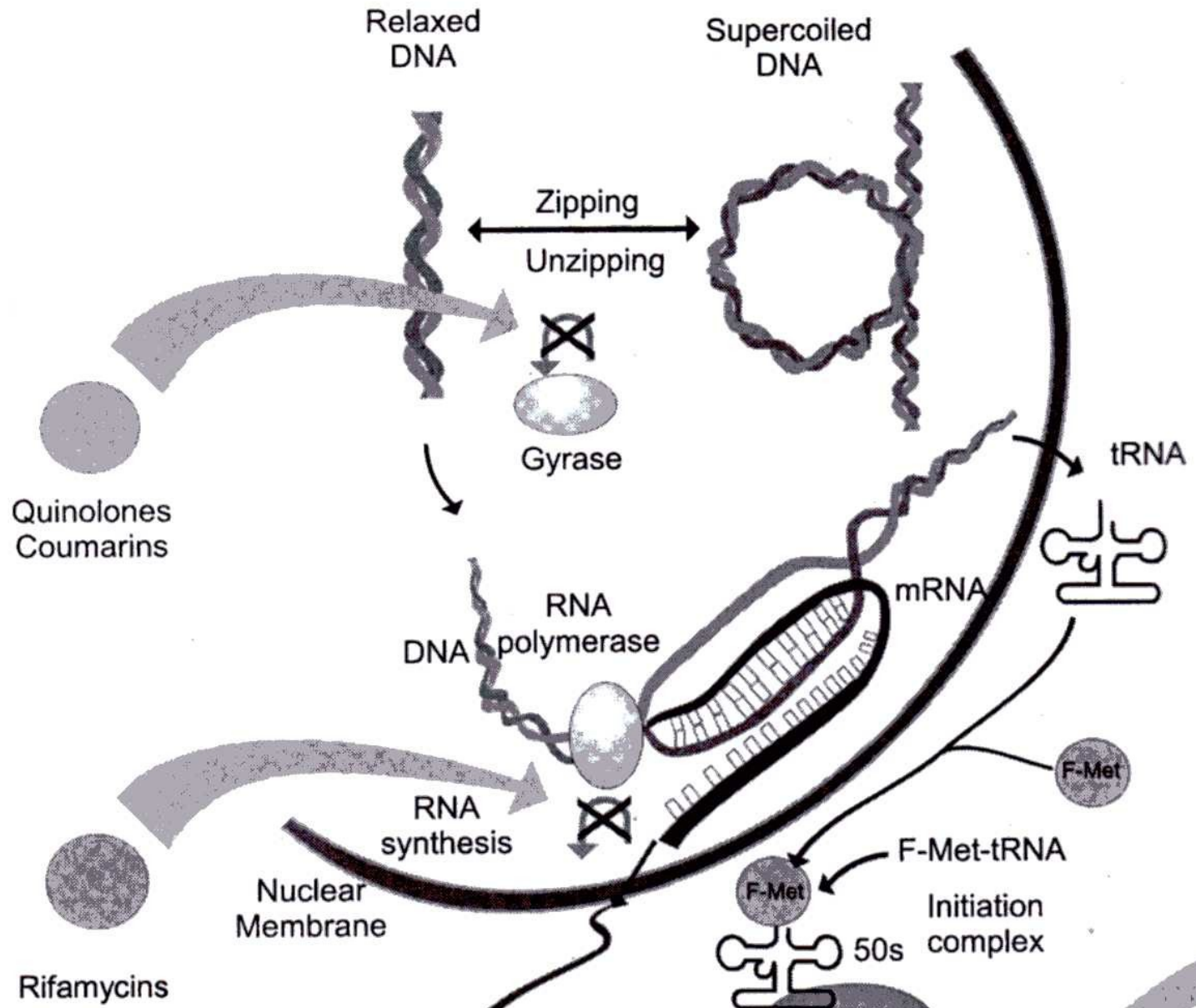
- INHIBITORY DNA-gyrázy
  - ☐ chinolony
  - ☐ novobiocin
- VAZBA na bakteriální DNA
  - ☐ nitroimidazoly (metronidazol)
  - ☐ nitrofurantoin

## ☐ Interference s RNA

---

- INHIBICE syntézy RNA
  - ☐ ansamyciny

# Poruchy syntézy nukleových kyselin





# Chinolony

■ **Nefluorované** k. nalidixová, k.oxolinová, cinoxacin

■ **Fluorované**

humánní : ciprofloxacin, pefloxacin, levofloxacin aj.

veterinární : enrofloxacin, norfloxacin, danofloxacin  
marbofloxacin, ibafloxacin, sarafloxacin,  
orbifloxacin aj.

■ **Ostatní** flumechin

■ Pro účinek quinolonů je důležitý dobrý průnik poriny a afinita DNA- gyrázy.

■ Nemají afinitu k lidské DNA gyráze

# Chinolony - pokračování

- ❑ Účinkuje prostřednictvím vazby na komplex DNA a DNA gyrázy (topoizomeráza II) a na topoizomerázu IV, což vede k zábraně replikace bakteriálního chromozómu tím, že narušuje prostorovou strukturalizaci DNA (nové poznatky tvrdí, že se v buňce hromadí komplexy chinolon-DNA-DNAgyráza)
- ❑ **DNA-gyráza** je hlavním cílem zásahu chinolonů u **gramnegativních** mikroorganismů
- ❑ **Topoizomeráza IV** je hlavním cílem u **grampozitivních** mikroorganismů

# Novobiocin

- Patří mezi kumariny.
- Primárně atakuje DNA- gyrázu a sekundárně topoizomerázu IV.
- Mechanismus účinku je ale úplně odlišný od chinolonového, protože je zde **kompetitivní inhibice** ATP na ATP vazebném místě DNA GyrB a ParE
- Názorná ukázka prolínání skupin rozdělení ...  
účinek na DNA a zároveň kompetitivní inhibice

# Nitroimidazoly

## Metronidazol

- Baktericidní účinek na anaerobní bakterie, kumuluje se v buňce.
- Zasahuje do metabolismu citlivých bakterií jako akceptor elektronů, čímž redukuje nitroskupinu na hydroxylaminovou skupinu, která vytváří komplex s DNA, anebo přerušuje a poškozuje vlákna DNA.

# Nitrofurantoin

- V bakteriální buňce účinkuje patrně redukcí na aktivní metabolity, které poškozují bakteriální DNA.
- Efektivních koncentrací dosahuje v moči.

# Ansamyciny

rifamycin, rifampicin (strukturální modifikace rifamycinu SV)

- Zabránění syntézy DNA dependentní m-RNA polymerázy.
- Účinkuje před zahájením transkripce, pak už neúčinkuje,
- Je velmi rychlý jedноступňový vývoj rezistentních mutant, kterému lze částečně bránit kombinací s jinými atb

# Kompetitivní inhibice

## ■ Inhibice syntézy kyseliny listové

- Kyselina tetrahydrolistová je potřebná pro syntézu purinů a tymidinu, kterou vstupují do syntézy DNA a RNA jako stavení jednotky
- Bakterie dovedou syntetizovat dihydrolistovou a tu redukovat na tetrahydrolistovou kyselinu – proces je narušován chemoterapeutiky chovajícími se jako kompetitivní inhibitory

■ Jsou bakteriostatické.

# Kompetitivní inhibice

## ■ Sulfonamidy

inhibují syntézu kyseliny dihydrolistové  
kompeticí s p-aminobenzoovou kyselinou

## ■ Trimetoprim

blokuje syntézu tetrahydrofolátu  
prostřednictvím inhibice enzymu  
dihydrofolát reduktázy

## ■ Dapson

interferuje se syntézou kyseliny listové



# Kompetitivní inhibice

## Isoniazid

- může narušit metabolismus kyseliny nikotinové a tím funkce NAD
- Ovlivnění funkčnosti NAD zasahuje např. do syntézy kyseliny mykolové – součást buněčné stěny mykobakterií

# Spektrum aktivity běžných antimikrobiálních léčiv

Tabulka 1 -1 :

**Spektrum aktivity běžných antimikrobiálních léčiv**

|                 | Skupina mikroorganismů |        |              |            |           |          |
|-----------------|------------------------|--------|--------------|------------|-----------|----------|
|                 | Baktérie               | Plísně | Mykoplazmata | Rickettsie | Chlamydie | Protozoa |
| Aminoglykosidy  | +                      | -      | +            | -          | -         | -        |
| Beta-laktámy    | +                      | -      | -            | -          | -         | -        |
| Chloramfenikol  | +                      | -      | +            | +          | +         | -        |
| Fluorochinolony | +                      | -      | +            | +          | +         | -        |
| Linkosamidy     | +                      | -      | +            | -          | -         | +        |
| Makrolidy       | +                      | -      | +            | -          | +         | -        |
| Pleuromutiliny  | +                      | -      | +            | -          | +         | -        |
| Tetracykliny    | +                      | -      | +            | +          | +         | -        |
| Sulfonamidy     | +                      | -      | +            | -          | +         | +        |
| Trimetoprim     | +                      | -      | -            | -          | -         | +        |

# Antibakteriální aktivita vybraných antibiotik

Tabulka 1 -2.:  
Antibakteriální aktivita vybraných antibiotik

| Spektrum              | Aerobní bakterie |        | Anaerobní bakterie |        | Příklady   |
|-----------------------|------------------|--------|--------------------|--------|--|
|                       | Gram +           | Gram - | Gram +             | Gram - |  |
| <b>Velmi široké</b>   | +                | +      | +                  | +      | <b>Azlocilin; cefoxitin;<br/>chloramfenikol;<br/>imipenem;<br/>moxalactam;<br/>tetracykliny</b>  |
| <b>Středně široké</b> | +                | +      | +                  | (+)    | <b>Karbenicilin;<br/>cefoperazon;<br/>cefotaxim; ceftriaxon;<br/>I a II. generace cefalospor</b> |
|                       | +                | (+)    | +                  | (+)    | <b>Ampicilin; amoxycilin</b>   |
| <b>Úzké</b>           | -                | +      | -                  | -      | <b>Aztreonam; mecilinam;<br/>cefsulodin; polymyxin;</b>  |
|                       | +                | (+)    | +                  | (+)    | <b>Penicilin</b>   |
|                       | (+)              | +      | -                  | -      | <b>Aminoglykosidy;<br/>spektinomacin;<br/>sulfonamidy; trimetoprim;</b>                          |
|                       | +                | -      | +                  | +      | <b>Linkosamidy; makrolidy;<br/>Pleuromutiliny;<br/>spiramycin; vankomycin;</b>                   |
|                       | +                | -      | +                  | -      | <b>Bacitracin;</b>   |
|                       | -                | -      | +                  | +      | <b>Nitroimidazoly</b>  |

# Mechanismus účinku

ČAS

KONCENTRACE

PAE

# Koncentrace vs. doba expozice

## 🔍 Vysoké koncentrace:

- nebývají pro terapeutický efekt přínosné,
- často zatěžují nemocného riziky nežádoucích a toxických reakcí.

U řady antibiotik je pro **terapeutický efekt** důležitá **doba expozice**.

Podle **typu baktericidity** jsou antibiotika s účinkem závislým:

- na koncentraci a PAE\* (fluorochinolony, polymyxiny, aminoglykosidy)
- na koncentraci bez PAE (peniciliny, cefalosporiny, makrolidy, amfenikoly...)
- na čase i koncentraci (tetracykliny, ketolidy, glykopeptidy)

🔍 **PAE = postantibiotický efekt**

# „Hranice“ účinnosti

založené na vztazích koncentrace\_čas\_účinek

Př: **BETALAKTAMY – závislost na čase**

☛ i pokud koncentrace betalaktamu přesáhne 4 x MIC není vyšší či rychlejší baktericidita

☛ naproti tomu je-li **T > MIC** ... tedy čas, kdy jsou koncentrace nad MIC cca 40 – 50% intervalu mezi podáními, baktericidita narůstá ) zejména u citlivých grampozitivních bakterií

☛ v případě citlivých gramnegativních je lépe je-li T>MIC cca 80 – 100% intervalu

Enrofloxacin (účinek usmrcení bakterií **závislý na koncentraci**, podstatné jsou zejména poměry  $C_{max} / MIC$  a  $AUC / MIC$ )

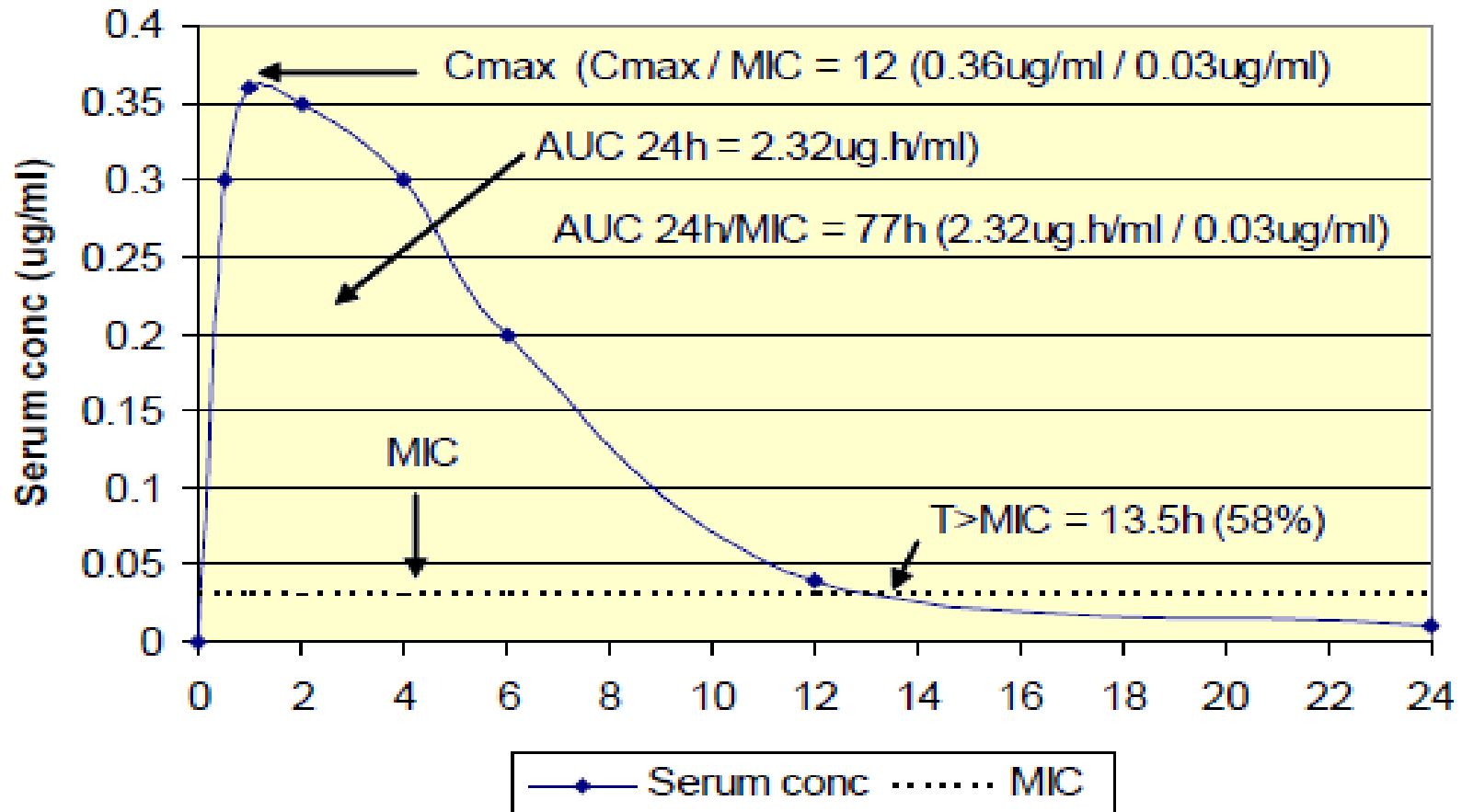


Figure 2. PK/PD integration relationship example for enrofloxacin and *Pasteurella multocida* (MIC 0.03 $\mu\text{g/ml}$ ) (Lees & Aliabadi, 2002)

# MPC a MSW

Mutačně preventivní koncentrace (MPC)

- Je definována jako koncentrace, která neumožní získání libovolného mutanta z množství  $10^{10}$  bakterií

Mutačně selekční okno (MSW)

- Je definováno jako koncentrace nacházející se v rozmezí MIC a MPC

Ideální terapie by měla zničit bakterie před tím, než koncentrace poklesne pod MPC a než dosáhne MSW

Model je dobře popsán u fluorochinolonů (enroflox):



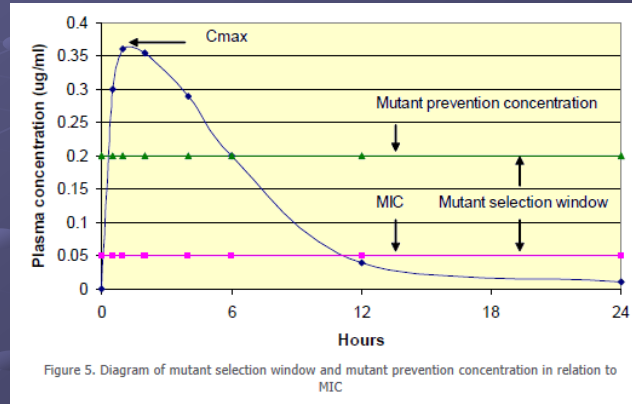
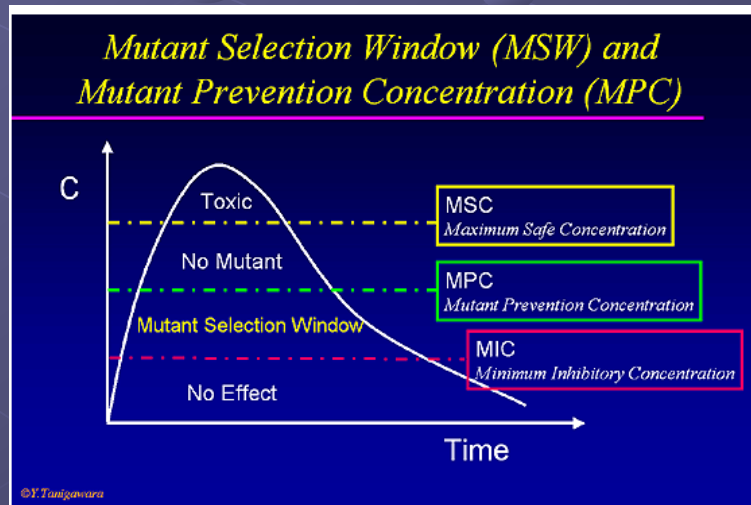
# Pojmy důležité pro účinnost/rezistenci

**MIC** (Minimum Inhibitory Concentration)

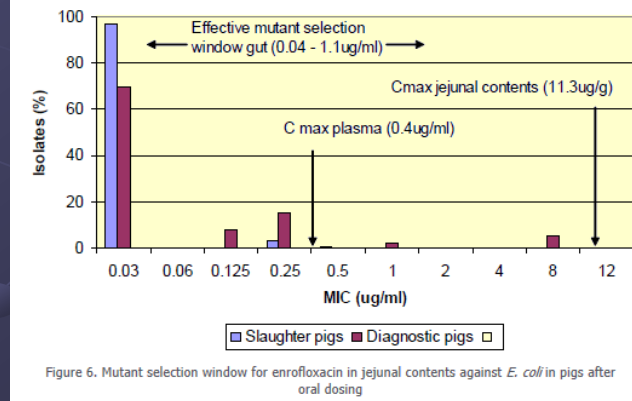
**MBC** (Minimum Bactericidal Concentration)

**MPC** (Mutant Prevention Concentration)

**MSW** (Mutant selection Window)



An example of this in veterinary medicine is enrofloxacin against *E. coli* infections in piglets. Wiuff et al. (2002) measured the concentrations of enrofloxacin in plasma and in gut contents after oral dosing piglets with 2.5mg/kg bodyweight. When this is compared with characteristic MIC susceptibility patterns of *E. coli*, one can see the concentrations in the jejunal contents would not only kill the wild types but also the first stage mutants (Figure 6).



## Př: E.coli infekce-selata-jejunum vs enroflox 2,5 mg/kg ž.hm. p.o.

- porovnání koncentrace dosažené v jejunu s MIC E.coli => usmrcení populace divokých kmenů a mutantů prvního stupně

- čím více koncentrace překročí MPC tím menší je pravděpodobnost převládnutí mutantů v populaci, protože jsou inhibovány nebo zabity, mutanti se mohou objevit v koncentraci > MIC

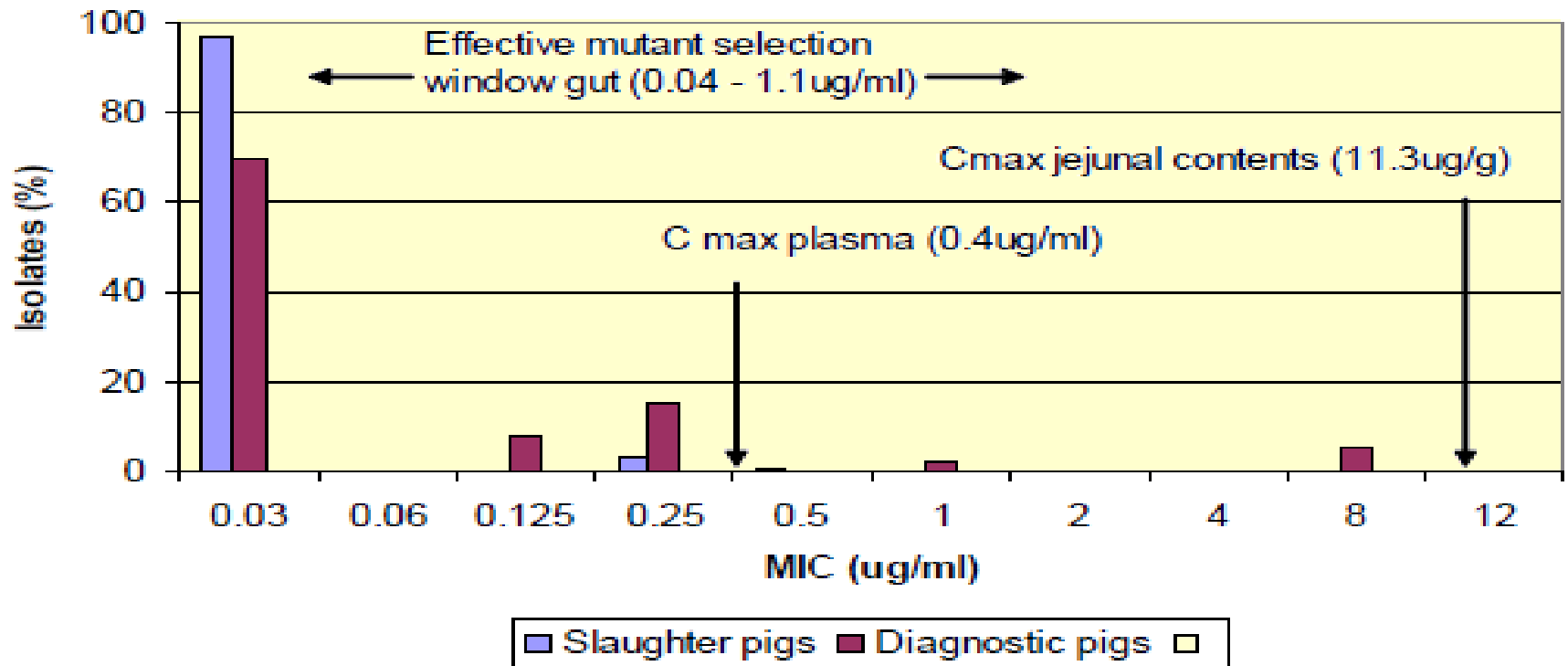


Figure 6. Mutant selection window for enrofloxacin in jejunal contents against *E. coli* in pigs after oral dosing