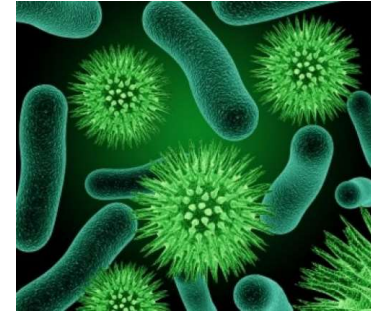
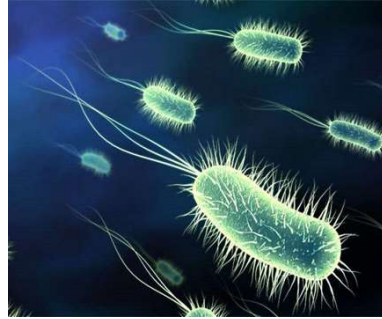


MUNI
MED



Antibiotika, antiseptika, dezinficiencia

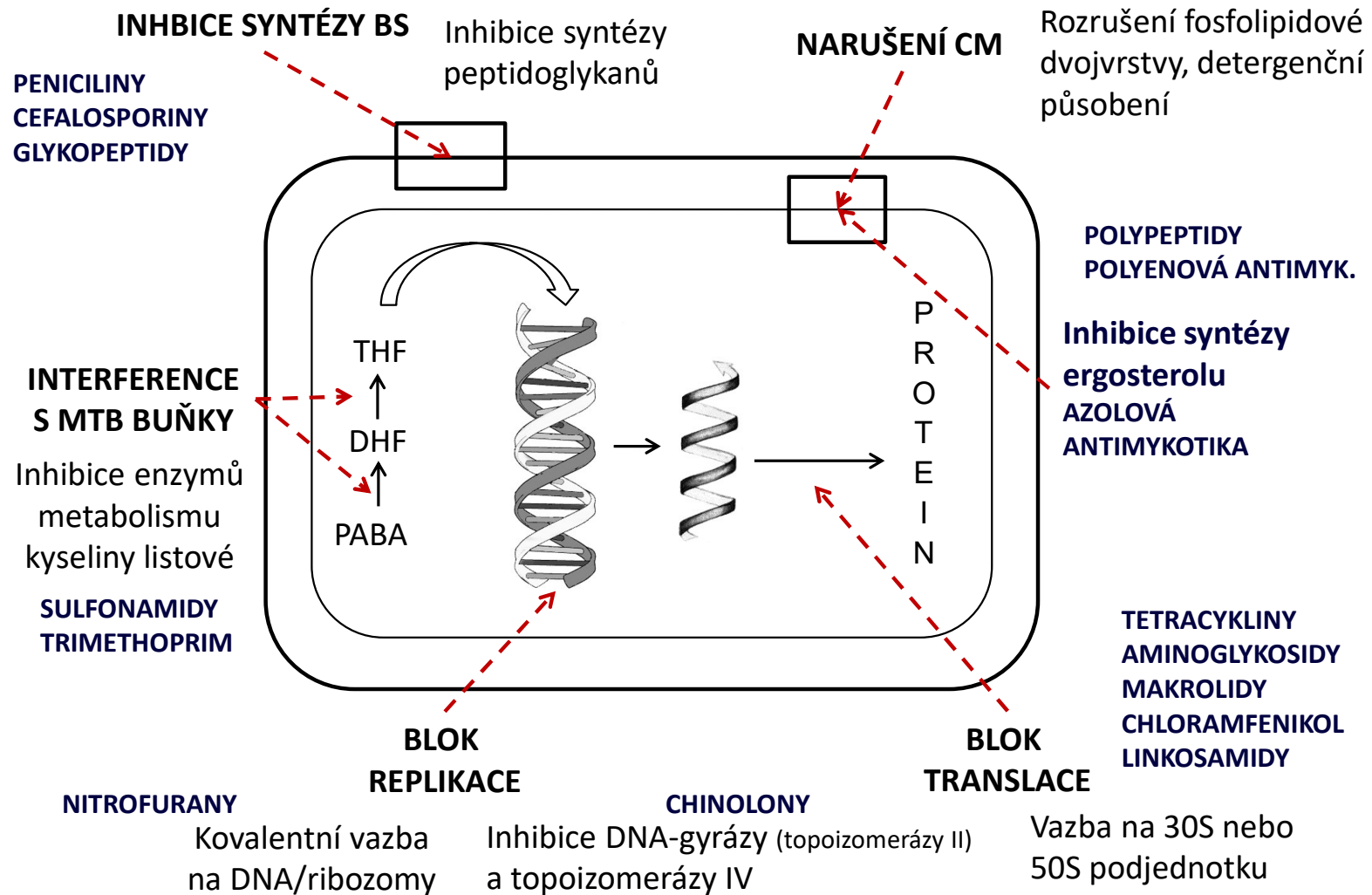
Eva Dražanová

Farmakologický ústav LF MU Brno

Opakování

- Jaké skupiny ATB řadíme mezi betalaktamy?
- Co je to postantibiotický efekt a pro kterou/které skupiny je typický?
- Jaké jsou mechanismy účinku antibiotik?

Mechanismy účinku antimikrobiálních látek



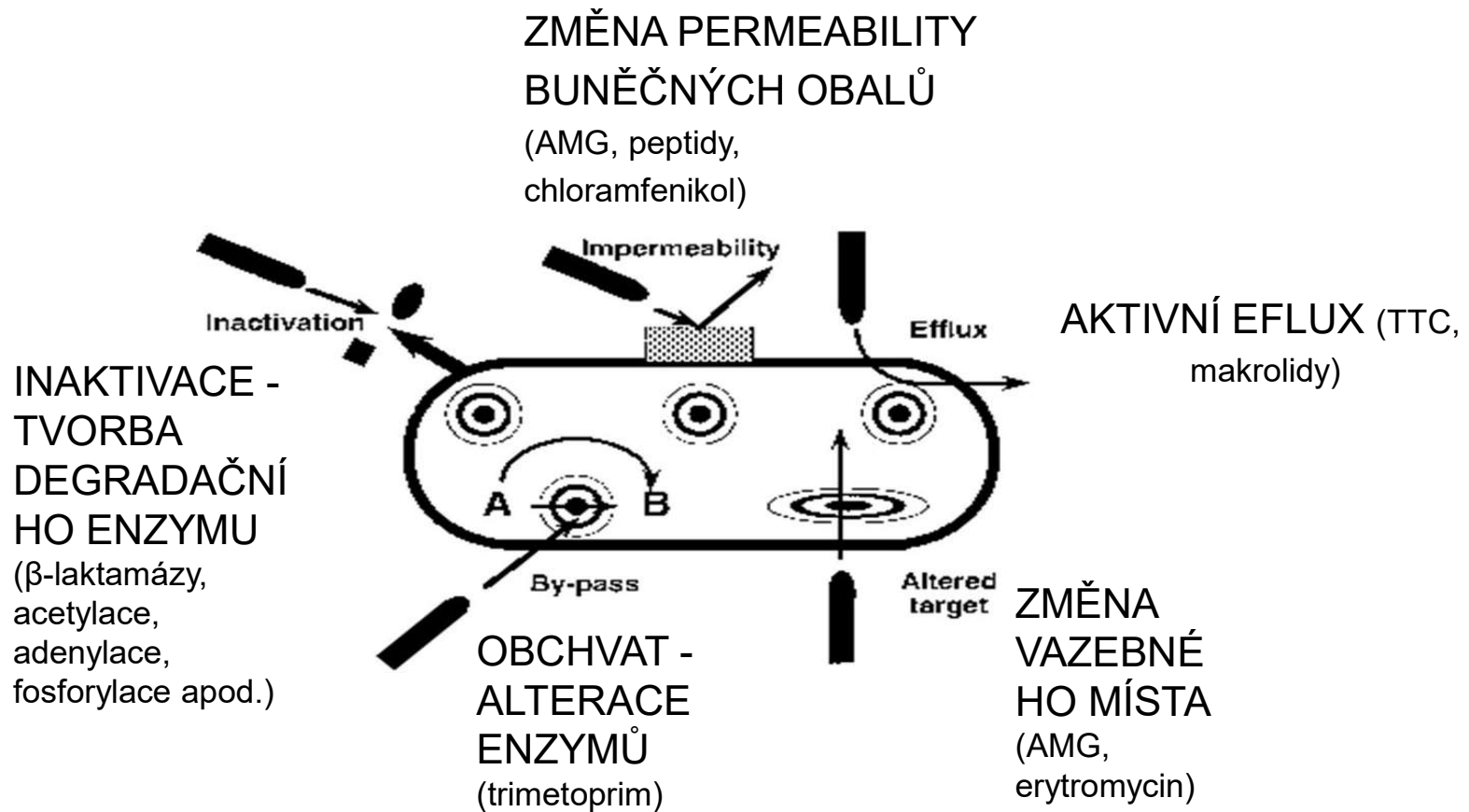
Opakování

- Co jsou to inhibitory betalaktamáz?
- Proč kombinujeme atb? Uveďte konkrétní příklad.
- Která antibiotika můžeme podat v pediatrii?
- Která skupina antibiotik inhibuje CYP 3A4?

Rezistence na antibiotika

- Jaké znáte rezistentní patogeny?
- Jaké znáte mechanismy rezistence atb.?

Mechanismy rezistence k ATB



Mikrobi kombinují jednotlivé mechanismy!

Rezervní antibiotika

Betalaktamy

Peniciliny

piperacilin + tazobaktam

Cefalosporiny

4. generace: (cefepim, cefpirom - širokospektrá, vysoce účinná)

5. generace: (ceftarolin – MRSA; ceftolozan – UTI, intraabdomin.infekce)

Karbapenemy

meropenem, imipenem, ertapenem

- širokospektrá (G+, G-, anaerob.), parenterálně
- I: závažné smíšené a multirezistentní infekce (karbapenemázy!)

Ostatní ATB

Polypeptidy

kolistimethát (polymyxin E)

MÚ: povrchově aktivní látky, porušují integritu CM

G- bakterie – nozokomiální infekce

Glykopeptidy

vankomycin, teikoplanin

MÚ: vazba na prekurzory glykopeptidů BS – inhibice syntézy BS

G+ bakterie, závažné infekce, MRSA; parenterálně, p.o.(lok.)

NÚ: nefrotoxicita, ototoxicita, red man syndrom

Fluorochinolony

moxifloxacin – od 18 let (širokospektrý)

Antibiotika pouze pro lokální aplikaci

mupirocin

MÚ: inhibice proteosyntézy (vazba na enzym izoleucyl-tRNA-syntetázu)

Indikace: impetigo, folikulitida, furunkulóza

bacitracin + neomycin

MÚ: interference s metabolismem b. stěny

lokální podání v kombinaci s neomycinem, nystatinem, glukokortikoidy

Indikace: G+ (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky, enterokoky)

oph, drm., nas.

kyselina fusidová

MÚ: inhibice syntézy bakteriálních proteinů -) rozpad BS

G+ (stafylokoky)

Indikace: impetigo, superficiální folikulitida, infikovaná kožní poranění nebo s betamethasonem atopický ekzém a kontaktní dermatitida

MUNI
MED

Vztah FK/FD

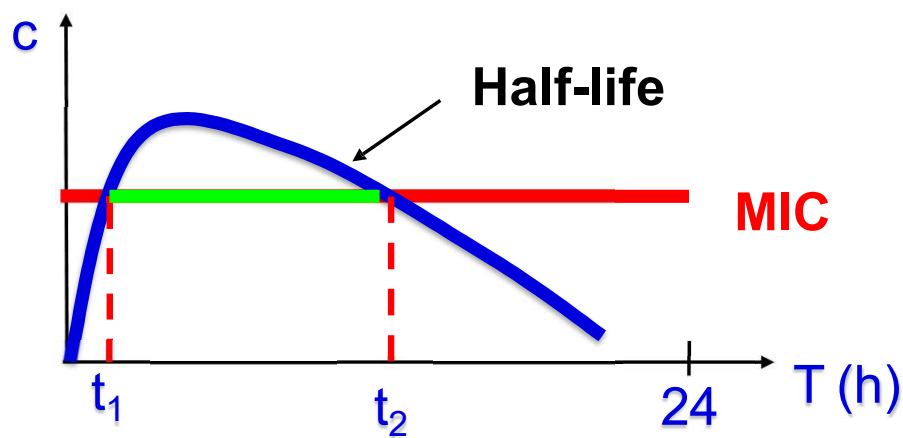
Vztah FK/FD

Farmakodynamické indexy	Definice	Účinek	Příklady
$T > MIC$	doba, po kterou se vyskytuje koncentrace léčiva během dávkového intervalu nad MIC	časově dependentní	betalaktamy
C_{max} / MIC	poměr vrcholové koncentrace léčiva ve vztahu k MIC patogenu	koncentračně dependentní	aminoglykosidy
AUC_{0-24} / MIC	poměr AUC koncentrací v závislosti na čase během intervalu 24 h a MIC patogenu	v závislosti na ploše pod křivkou	glykopeptidy

Časově dependentní účinek

% T > MIC

$$\%Time > MIC \approx \ln \frac{Dose}{V_d \times MIC} \times \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \times \frac{100}{r}$$



Leipzig 2009

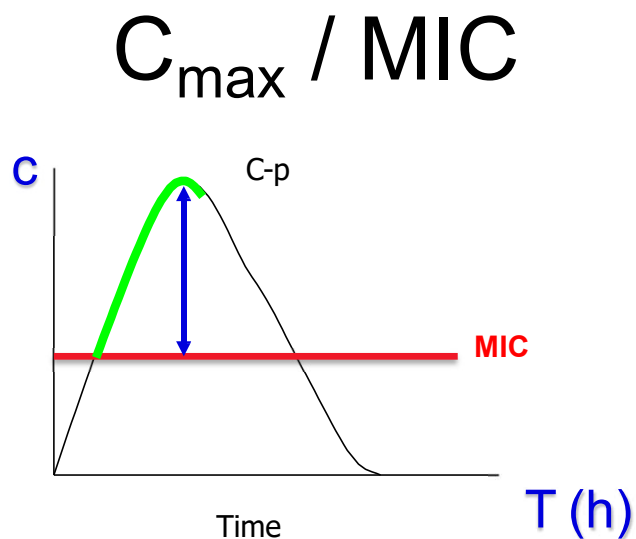
Praktické aspekty:

- MBC = 4 x MIC
- léčba ideálně ve více dávkách za den nebo *slow release*
- dodržování intervalů mezi dávkami
- prodloužená / kontinuální infúze

Vztah FK/FD

Farmakodynamické indexy	Definice	Účinek	Příklady
$T > MIC$	doba, po kterou se vyskytuje koncentrace léčiva během dávkového intervalu nad MIC	časově dependentní	betalaktamy
C_{max} / MIC	poměr vrcholové koncentrace léčiva ve vztahu k MIC patogenu	koncentračně dependentní	aminoglykosidy
AUC_{0-24} / MIC	poměr AUC koncentrací v závislosti na čase během intervalu 24 h a MIC patogenu	v závislosti na ploše pod křivkou	glykopeptidy

Koncentračně dependentní účinek



FK



$$\frac{C_{\max}}{MIC_{90}}$$

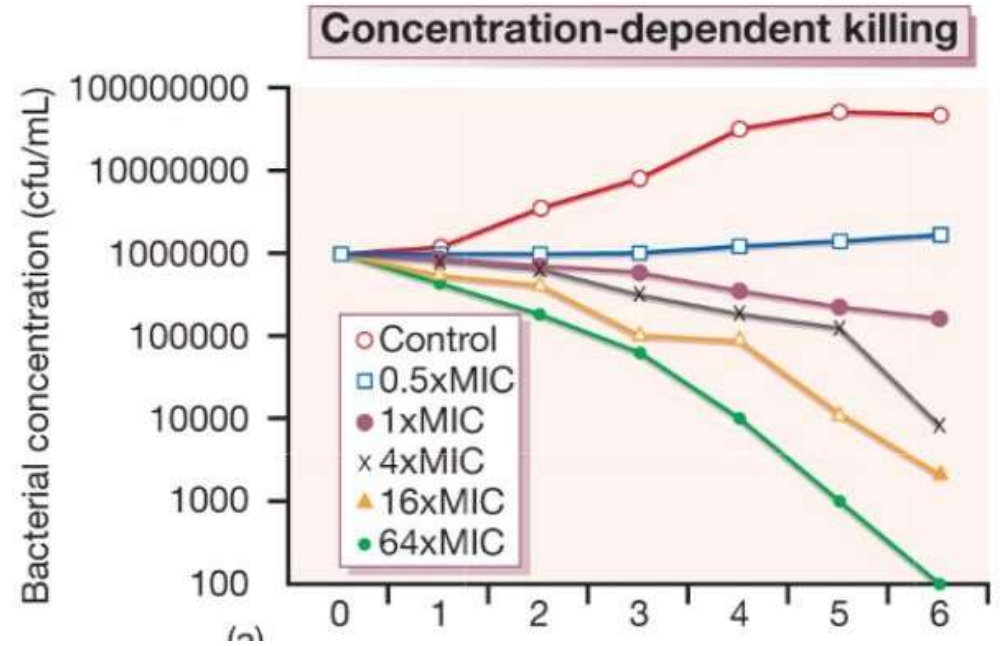
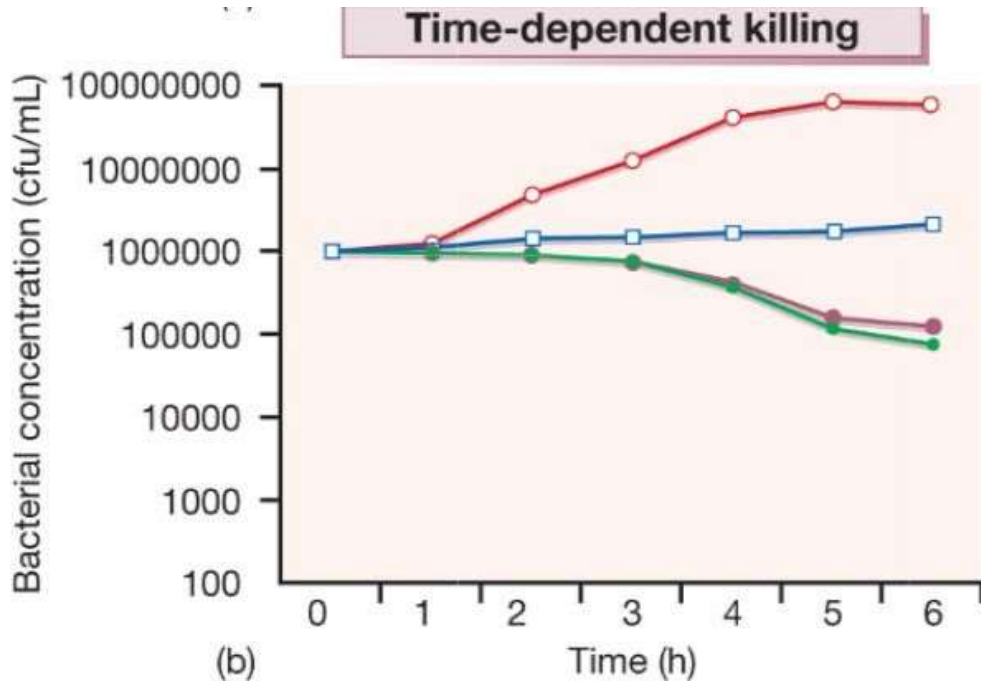


FD

Praktické aspekty:

- léčba v 1-2 dávkách za den (pulzní podávání = *once-daily*)
- bolus nebo krátká infúze

Srovnání účinnosti časově a koncentračně dependentních antibiotik



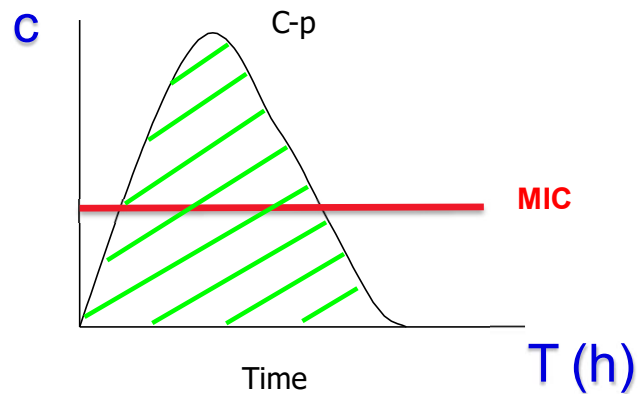
Brown MJ et al. Clinical Pharmacology. Twelfth Edition. Elsevier; 2019.

Vztah FK/FD

Farmakodynamické indexy	Definice	Účinek	Příklady
$T > MIC$	doba, po kterou se vyskytuje koncentrace léčiva během dávkového intervalu nad MIC	časově dependentní	betalaktamy
C_{max} / MIC	poměr vrcholové koncentrace léčiva ve vztahu k MIC patogenu	koncentračně dependentní	aminoglykosidy
AUC_{0-24} / MIC	poměr AUC koncentrací v závislosti na čase během intervalu 24 h a MIC patogenu	v závislosti na ploše pod křivkou	glykopeptidy

Účinek dependentní na AUC

$$AUC_{0-24} / MIC$$



$$\frac{AUC}{MIC} = \frac{\text{Dose/Clearance}}{MIC_{90}}$$

FK
↓
↑
FD

Praktické aspekty:

- o účinnosti rozhoduje celková denní dávka
 - menší vliv mají intervaly a délka kontinuálního podání

Doporučené terapeutické cíle

ATB	Parametr	Doporučený cíl
peniciliny	$T > MIC$	$\geq 50\%$ dávkovacího intervalu
cefalosporiny	$T > MIC$	$\geq 60\%$ dávkovacího intervalu
karbapenemy	$T > MIC$	$\geq 40\%$ dávkovacího intervalu
aminoglykosidy	C_{max} / MIC	$C_{max} / MIC \geq 10$
ciprofloxacin	C_{max} / MIC AUC / MIC	$C_{max} / MIC \geq 8 - 10$ $AUC / MIC \geq 125$
makrolidy	AUC / MIC	$AUC / MIC \geq 25$

Přehled ATB

pracovní list

Terapie IMC a střevních infekcí, interakce

pracovní list

Antiseptika, dezinficiencia

Antiseptika

inhibice růstu mikroorganismů v prostředí živých tkání
nepoškozuji živé tkáně

Dezinficiencia

usmrcení mikroorganismů ve vnějším prostředí (neživé předměty, infekční materiál)

nespecifické působení -) široké spektrum účinku

Mechanizmy

Oxidace – kyseliny, H_2O_2 , KMnO_4 , chlor

Hydrolyza – kyseliny, alkálie, teplo

Tvorba solí s proteiny – těžké kovy, halogeny

Koagulace proteinů – fenoly, alkoholy, kvaterní amoniové sloučeniny

Změny permeability – mýdla, kvaterní amoniové sloučeniny

Poškození enzymatického systému – těžké kovy, fenoly, formaldehyd

Antiseptika, dezinficencia

Sloučeniny těžkých kovů:

rtuť:

Phenylhydrargyri boras

Thiomersal

stříbro:

Argenti nitras

**Targesin – používá se do nosních a očních kapek
(Argenti diacetyltannas albuminatus)**

Antiseptika, dezinficiencia

Halogeny

Chlor: chloramin T - tosylchloramidum natricum
chloramin B - benzylchloramidum natricum

Jod: Iodi sol. glycerolica, aquosa, ethanolica

Jodofory, jodovaný povidon:
(BETADINE, JODISOL)

Alergie !



Antiseptika, dezinficiencia

Alkoholy, aldehydy, fenoly, parabeny

ethanol

- 60% (Spiritus dilutus / Ethanolum dilutum)
- 85% (Spir. concentratus / Eth. concentratum)
- 96% (Spir. absolutus / Eth. absolutum)

formaldehyd – roztok a páry

fenol

parabeny – estery kys. *p*-hydroxybenzoové

Antiseptika, dezinficiencia

Mýdla, kvarterní amoniové soli

- Snižují povrchové napětí

Sapo kalinus, Sapo medicinalis

Benzododecinii bromidum - AJATIN

Carbethopendecinii bromidum - SEPTONEX

- zvlhčuje sliznice



Antiseptika, dezinficencia

Organická barviva:

gencianová violet' -Methylrosanilinii chloridum - 0,5-2%

methylenová modř - Methylthioninii chloridum

brilantní zeleň - Viride nitens

rivanol – do 2% - Ethacridinium lacticum