

Jak a kdy podat antibiotika?

Faktory a úvahy před podáním ATB

Farmakokinetika

Lékové formy a aplikace

Kombinace

Profylaxe a prevence

Faktory a úvahy ovlivňující použití antibiotika při léčbě

Antimikrobní látka ANO či NE?

Mikroorganismus

- Je organismus způsobující infekci znám nebo se pouze předpokládá?
- Citlivost podle "historických" údajů
- Výsledky testů citlivosti : MIC údaje
- Klinické zkušenosti s daným typem infekce
- Extracelulární infekce?
- Intracelulární infekce?

Farmakodynamické parametry

- MIC MBC
- Úměra mezi narůstající koncentrací a zničenými mikroby
- Efekt první expozice
- Postantibiotický efekt
- SUB-MIC efekt
- Postantibiotický leukocytový efekt

Náklady

- Náklady na léčbu
- V případě zvířete :
 - Cena zvířete
 - Ztráta v produktivitě

Zásady léčby

- Farmakokinetické úvahy
- Dávkování
- Dávkování -modifikace : novorozenci, těhotné, kojící, poruchy řč ledvin nebo jater
- Forma infekce : akutní -chronická
- Lokalizace infekce
- Povaha infekce
- Neutropénia
- Kombinace, interakce

Farmakokinetické úvahy :

- Způsob a cesta podání: i.v.; i.m.; s.g.; orální, lokální aj.
- Fyzikálně chemické vlastnosti léčiva
- Distribuční a eliminační charakteristiky
- Objem a distribuce : poločas clearance
- Penetrační bariéry (např. hematoencefalická aj.)

Rizika :

- Přímá toxicita
- Nežádoucí účinky léčiva, gy. kombinací s jinými léčivy
- Zničení normální mikroflóry
- Rozvoj rezistence na určitá atb
- Tkáňové nekrózy v místě vpichu
- Vliv na imunitu léčeného pacienta
- Vliv na plod nebo na novorozence
- V případě zvířat - rezidua ve tkáních a živočišných produktech k lidskému konzumu

Volba antibiotik a způsob antibiotické léčby

... se řídí různými hledisky :

- **Klinický stav nemocného** (akutnost onemocnění, závažnost z hlediska ohrožení života)
- **Prokázaný** nebo **typický původce** a jeho **citlivost** (kultivace a laboratorní nález **x** empirie)
- **Základní onemocnění** a také výchozí **anamnestické** údaje (předchozí onemocnění, stáří, alergie, snížená fce ledvin, onemocnění jater aj.)
- **Vlastnosti antibiotika** (účinná látka, léková forma, kinetika, možné nežádoucí a toxické účinky, kontraindikace a možnosti kombinace)
- **Komunitní** nebo **nozokomiální** infekce
- **Náklady** na léčbu

Zodpovědnost lékaře za léčbu

- velmi prosazován názor, že pro volbu antibiotika je rozhodující antibiogram,
- volba (antibiotika, ale i další související léčby) je na **ošetřujícím lékaři**
 - ten zvažuje všechna výše uvedená hlediska a predikuje výsledek léčby
 - potřebuje pro svá rozhodnutí především následující informace od klinického mikrobiologa:

INFO z „LABORATOŘE“

Výsledky vyšetření léčeného pacienta:

- **co nejrychleji**
- **správné, komentované výsledky**
- získané na základě **správného odběru vzorků**
- **konzultace s AS** (eventuelně konzilium u lůžka pacienta v závažných případech)

Výsledky pro relevantní terapii - empirickou

- přehled o rezistenci původců onemocnění v dané lokalitě (nebo možnost jej získat po konzultaci s AS)

- Na lékaři však je :
- Správná indikace odběru ještě **před zahájením nezbytné iniciální léčby!**
- Správná technika odběru, odběrové soupravy
- rychlého odeslání k mikrobiologickému vyšetření (správný způsob uložení a transportu)

EMPIRICKÁ LÉČBA

nejčastěji

- je běžná především u běžných komunitních infekcí **vyžadujících** léčbu antibiotikem
- volba antibiotika podle očekávaného spektra původců
- bakteriostatické nebo baktericidní atb (v závislosti na klinice - život ohrožující inf - cidní atb)
- podle farmakokinetiky a snášenlivosti atb
- velkou úlohu hraje klinické vyšetření

intervenční léčba

- postupná léčba podle určitého schématu, uvádí se v ní jakými atb se má pokračovat, v případě neúčinné iniciální terapie
- příkladem léčba horečky u nemocných s leukémií
- sekundární infekce u nemocných s AIDS

širokospektrá léčba u život ohrožujících infekcí

- sepse, endokarditis, peritonitis, infikovaná gangréna, rozsáhlé infikované popáleniny, nebezpečné pooperační infekce, endometritis, adnexitis, febrilní abort
- je možné zvolit buď jednotlivý preparát nebo kombinaci
- např. kombinace cefotaxim + piperacilin

CÍLENÁ LÉČBA

- je ideálním druhem atb terapie
- není většinou prvotní, ale následuje až po iniciální empirické terapii
- opírá se : o správnou diagnózu s indikovaným odběrem
- správný odběr a transport vzorků
- izolaci etiologického agens onemocnění
- stanovení citlivosti etiologického agens k sadě atb
- interpretaci a komentování výsledků mikrobiologického vyšetření
- z navržené sady výběr pokud možno úzkospektrého atb, s dobrou citlivostí
- atb dobře snášeného z hlediska pacienta s dobrými farmakokinetickými parametry

Farmakokinetika

Farmakokinetika = pohyb antimikrobního léčiva od jeho podání do organismu až po jeho vyloučení

- Obecně je platné, že pro zabezpečení účinnosti antibiotika v cílovém místě je nutné, aby zde koncentrace antibiotika převýšila hodnotu MIC.
- Základní vztahy lze vyjádřit pomocí chemoterapeutického vzorce:
MIC < koncentrace v místě účinku = účinná terapie
MIC = koncentraci v místě účinku = sporný výsledek terapie
MIC > koncentrace v místě účinku = neúčinná terapie

Slabá místa „MIC vzorců“ :

- nebere v úvahu účinek subinhibičních koncentrací
- nebere v úvahu PAE
- nebere v úvahu individuální úpravy dávkovacího schématu
(renální insuficience)
- některá atb mají účinek závislý na čase (nikoliv na koncentraci)
- Vztah: AUC vs MIC Vztah: T vs MIC

Farmakokinetika !!!

- **absorpce** (vstřebávání) – v závislosti na fyzikálně-chemické povaze látky, lékové formě, způsobu podání, kompatibilitě s dalšími podanými látkami atd.;
- **distribuce** – transport léčiva do tkání, přestup přes biologické bariéry;
- **metabolismus (biotransformace)** – biochemické přeměny léčiva v tkáních, zejména pak v játrech
 - biotransformace (metabolismus), přeměna
 - na aktivní (účinnou formu – př. enrofloxacin – ciprofloxacin)
 - na neaktivní (neúčinnou formu – př. rozštěpení molekuly na metabolity, které nejsou mikrobiologicky účinné)
- **eliminace** (vyloučení) – atb nejčastěji:
 - Ledviny : močí,
 - GIT: žlučí, stolicí,

Ovlivnění farmakokinetiky - I

- Pro základní pochopení farmakokinetiky je nutno uvažovat o těchto kategoriích:

vazba na bílkoviny

- **tkáňové**
 - **plazmatické**
 - **detritické** (vznikající v ložisku zánětlivého procesu)
-
- pouze volný, na bílkoviny nenavázaný preparát je aktuálně antimikrobně účinný
 - pokud nepřesáhne 50 % nemá zásadní terapeutický dopad, kde je však vyšší než 80 %, je nutno k tomuto údaji přihlídnout a upravit dávkování, pro dostatečné dosažení účinné koncentrace v extravaskulárním prostoru.

Ovlivnění farmakokinetiky - II

rozpustnost v tucích

- rozpustnost v tucích určuje průnik biologickými membránami (např. průnik hematoencefalickou bariérou a přístup do likvoru), čím je rozpustnost vyšší, tím lépe pronikají přes membrány

metabolismus antimikrobních látek

- metabolity po zpracování v játrech jsou už většinou méně účinné nebo zcela neúčinné
- Odlišné - enterohepatální recirkulace !

Lékové formy a aplikace

Parenterální aplikace (i.v. intravenózně i.m. intramuskulárně i.a. intraarteriálně)

- spolehlivější a vyšší koncentrace po tomto podání
- život ohrožující infekce bezpodmínečně použití této aplikace
- perioperační profylaxe
- jakmile je možno je dobré převést parenterální formu na perorální

Perorální podání

- nezatěžuje tolik pacienta, ale ztěžuje kontrolu vstřebávání a dávkování
- podávat většinou před jídlem (1/2 - 1 hodinu)

Lokální podání

- možnost alergizace
- zvýšení rizika nárůstu rezistence
- baktericidní atb, nevstřebávající se

Parametry podstatné pro účinnost

- Dávka antibiotik :
- Délka podávání
- Aplikační interval

- Biologická dostupnost (F)
- Distribuční objem V_d
- Clearance
- Sérový (biologický) poločas $T_{1/2}$
- Dosažení cílového místa infekce v dostatečné koncentraci (C_{max}) účinné formy antimikrobika v určitém čase (T_{max})
- PAE = Postantibiotický efekt
- PALE = Postantibiotic leucocyte enhancement
- Subinhibiční koncentrace antibiotika

<p>Biologická dostupnost F (%)</p>	<p>Podíl léčiva, který dosáhl systémové cirkulace (%), popř. bezrozměrné číslo 0-1. Charakterizuje, jaká část léčiva aplikovaného mimo krevní řečiště dosáhne centrálního kompartmentu.</p> <p><u>Využití:</u> výpočet dávky, která se z místa aplikace skutečně dostane do systémové regulace $D_{real} = F \times D$</p>
<p>Clearance (ml/min)</p>	<p>Objem plazmy, který se za časovou jednotku očistil od účinné látky. Clearance charakterizuje výkonnost eliminačních orgánů.</p> <p><u>Využití:</u> výpočet udržovací dávky léčiva: $D = c_{ss} \times \text{Clearance}$</p>
<p>Distribuční objem V_d (L/kg)</p>	<p>Fiktivní veličina, teoretický prostor, do kterého se lék po podání rozptýlí v určité zjištěné koncentraci.</p> <p>V_d vyjadřuje vztah mezi velikostí dávky a dosaženou koncentrací v plazmě. $V_d = D/c_{max}$</p> <p><u>Využití:</u> výpočet nasycovací (úvodní dávky). Velikost V_d je nepřímo závislá na vazbě na plazmatické bílkoviny.</p>
<p>Biologický poločas $T_{1/2}$ (hod., min.)</p>	<p>Doba, za kterou klesne koncentrace léku v plazmě na polovinu. Za 5 $T_{1/2}$ se vyloučí z org. prakticky veškerý lék.</p> <p>Velikost $T_{1/2}$ je závislá na clearance + V_d: $T_{1/2} = V_d/\text{Clear}$.</p> <p><u>Využití:</u> Odhad doby nutný k vyloučení léku Odhad doby nutný k dosažení rovnovážné konc.léku</p>

Vylučování atb

převážně močí

- důležitá **fce ledvin**

- uvážení event. ledvinové nedostatečnosti (RI) (event. u novorozenců a nedonošenců nevyzrálosti tubulárního systému)
- fce ledvin vyjádřená hodnotami clearance endogenního kreatininu
- existují výpočetní rovnice pro snížení dávek atb při RI

atb **vylučovaná játry**

- při poruše jaterních fcí nutno upravit dávkování, otázka je jak přesně

Rozdělení dle nutnosti úpravy při insuficiencích

Praktické hledisko úpravy dávkování (při insuficiencích) - příklady:

1. skupina u níž není nutná úprava dávkování : betalaktámy (výjimka oxacilin, cefoper.)
vankomycin
2. skupina preparátů s tzv. zvýšenou opatrností
při podávání: Kolistin, aminoglykosidy
oxacilin, cefoperazon, chloramfenikol,
perorální tetracykliny, kotrimoxazol,
ketokonazol.
3. skupina preparátů s bezpodmínečně nutnou
úpravou dávkování : linkosamidy, rifampicin
4. skupina kontraindikovaných preparátů : inj. tetracykliny, erytromycin estolát.

Kombinace

Pro kombinaci by se měla volit :

atb se synergistickým (event. neutrálním efektem např u bakteriálně-kvasinkové inf)

atb baktericidní lépe než bakteriostatická

Orientační tabulka

Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3	Skupina 4
antibiotika baktericidní		antibiotika bakteriostatická	
<u>aminoglykosidy</u> polypeptidy <u>nitrofurantoin</u>	<u>betalaktamy</u> vankomycin <u>rifampicin</u>	chloramfenikol tetracykliny makrolidy linkosamidy	sulfonamidy <u>antituberkulotika</u>

1. kombinace preparátů ze skupiny 1 a 2 vede obvykle k synergii
2. kombinace preparátů ze skupiny 1 a ze skupiny 3 a 4 může vést k antagonismu.
3. kombinace preparátů ze skupiny 2 a ze skupiny 3 vede k antagonismu.
4. kombinace preparátů ze skupiny 3 a ze skupiny 4 vykazuje antagonismus.

Profylaxe vs prevence vs metafylaxe

Prevence (profylaxe)

zejména veterina ve smyslu

- Prevence při stresu (transport, odstavení)

Perioperační profylaxe

Metafylaxe

prokázané onemocnění u individuálních
případů ve stádě, podání celé skupině ,
tedy i doposud klinicky zdravým zvířatům