

# **Základy antimikrobiální terapie 2**

**Antibiotika, obecné rozdělení, pk/pd  
parametry, breakpointy, interpretace**

**Peniciliny, infekce dýchacích cest**

**5. 3. 2013**

**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.**

**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 populace

# 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.**

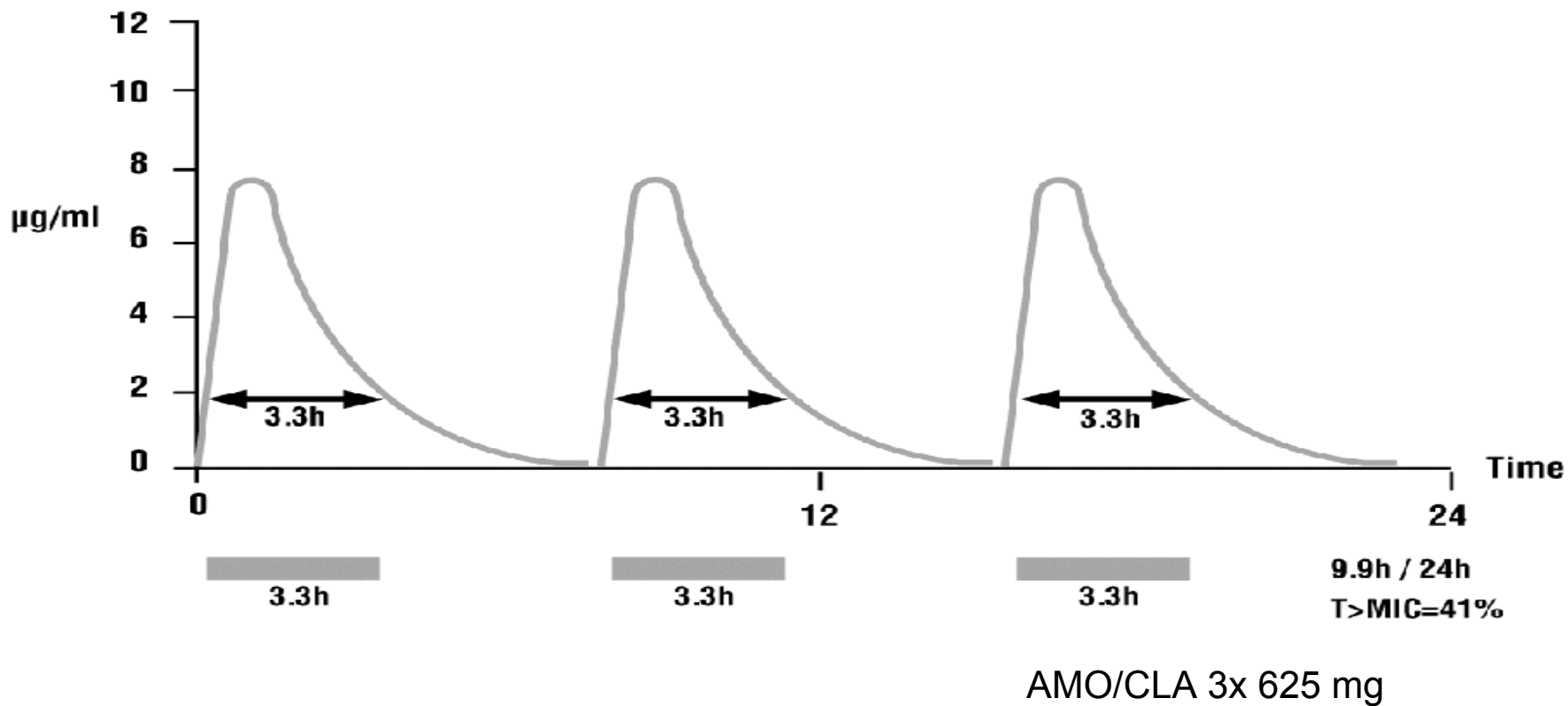
**Antiinfektiva** jsou právě takovými „**náhradami**“, které vstupují do různých mikrobiálních stavebních dějů, které zastaví, což vede k smrti bakterií.

# Třídění ATB

- přirozená vs. umělá  
(ATB vs. chemoterapeutika)
- cidní vs. statická
- podle mechanismu účinku
- podle cílového agens  
protistafylokoková, protipseudomonádová... )
- podle lokalizace infekce  
(uroseptika, respirační chinolony)



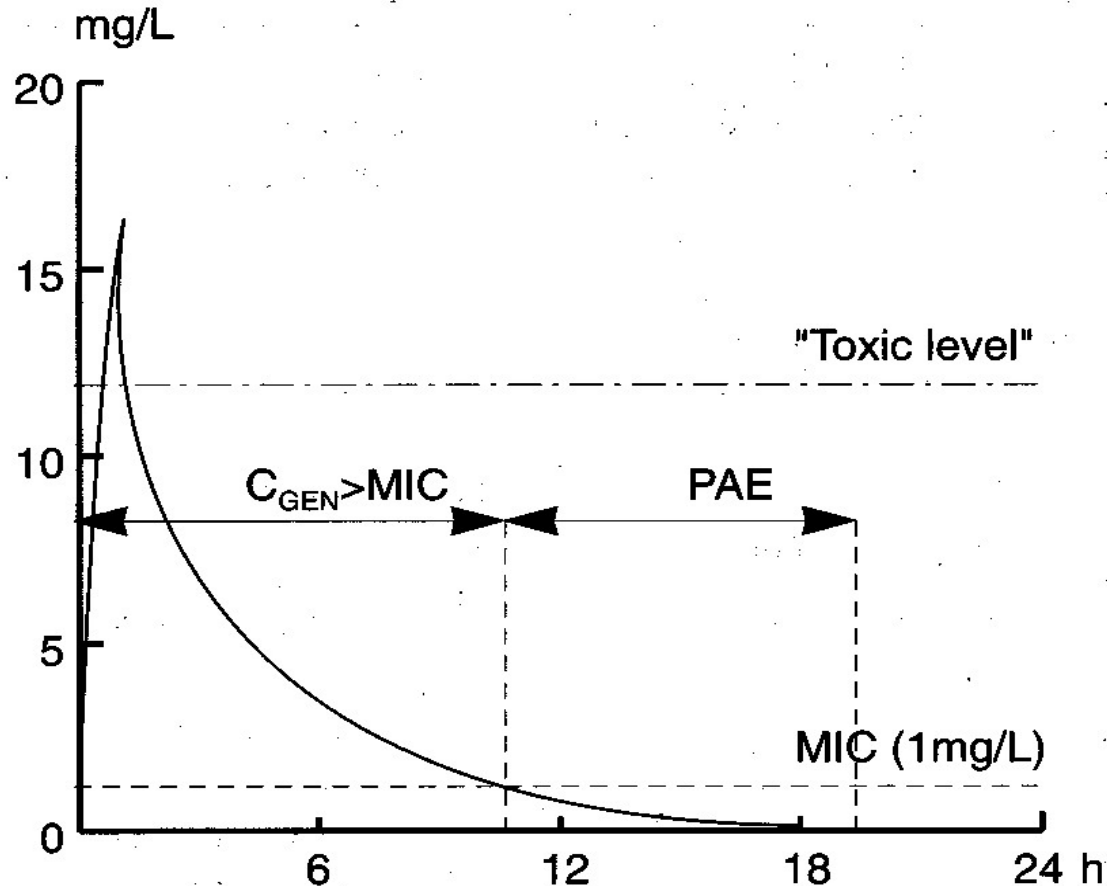
# Pk/Pd: beta-laktamová ATB



účinek úměrný  $T > \text{MIC}$ , PAE není

pokryt celou dobu podávání, dodržovat intervaly

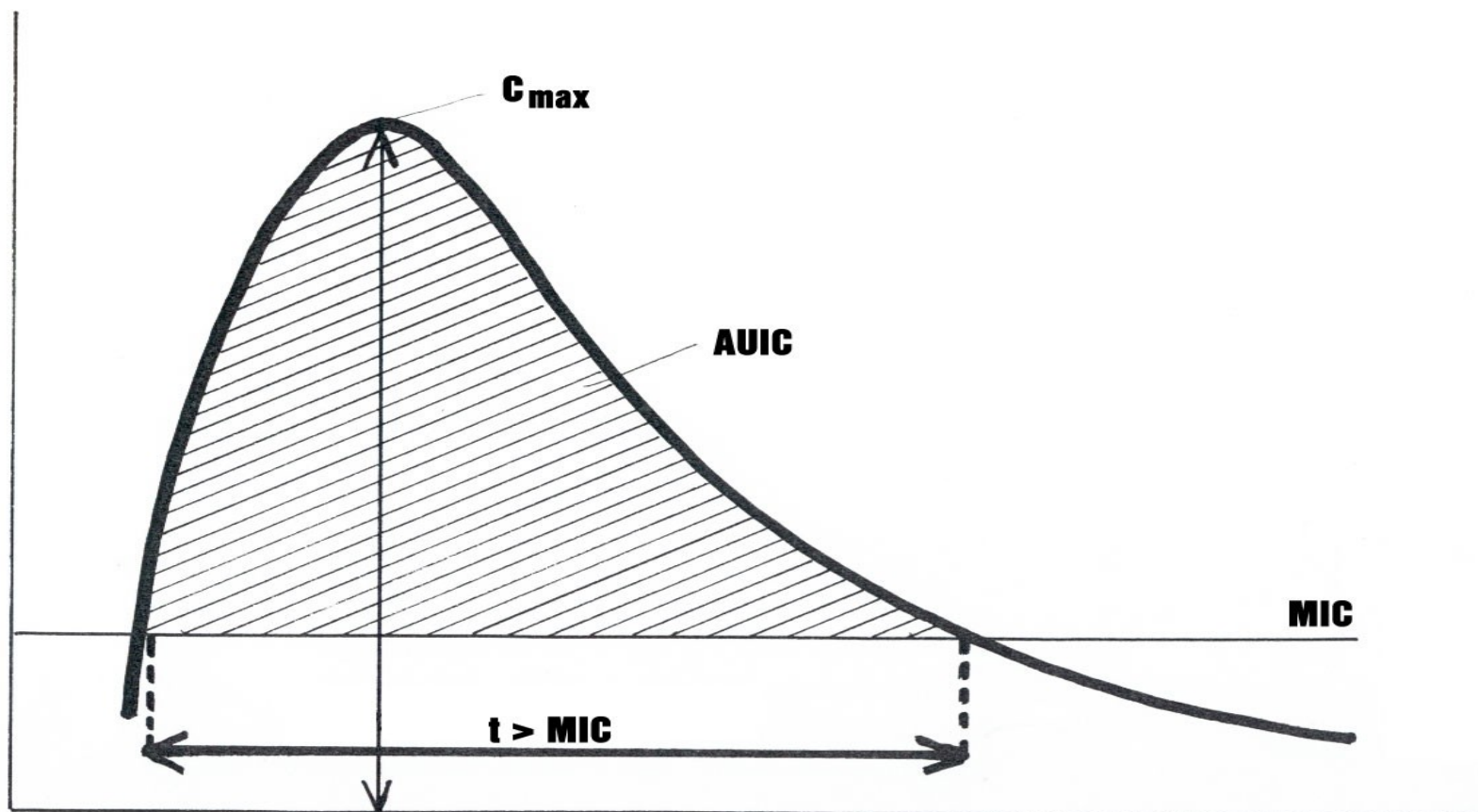
# Pk/Pd u AMG: „once daily dosing“



účinek  $\sim c_{max}$ , PAE  $\sim c_{max}$ , toxicita  $\sim$  době



# Většina ostatních ATB



Rozhoduje celková denní dávka

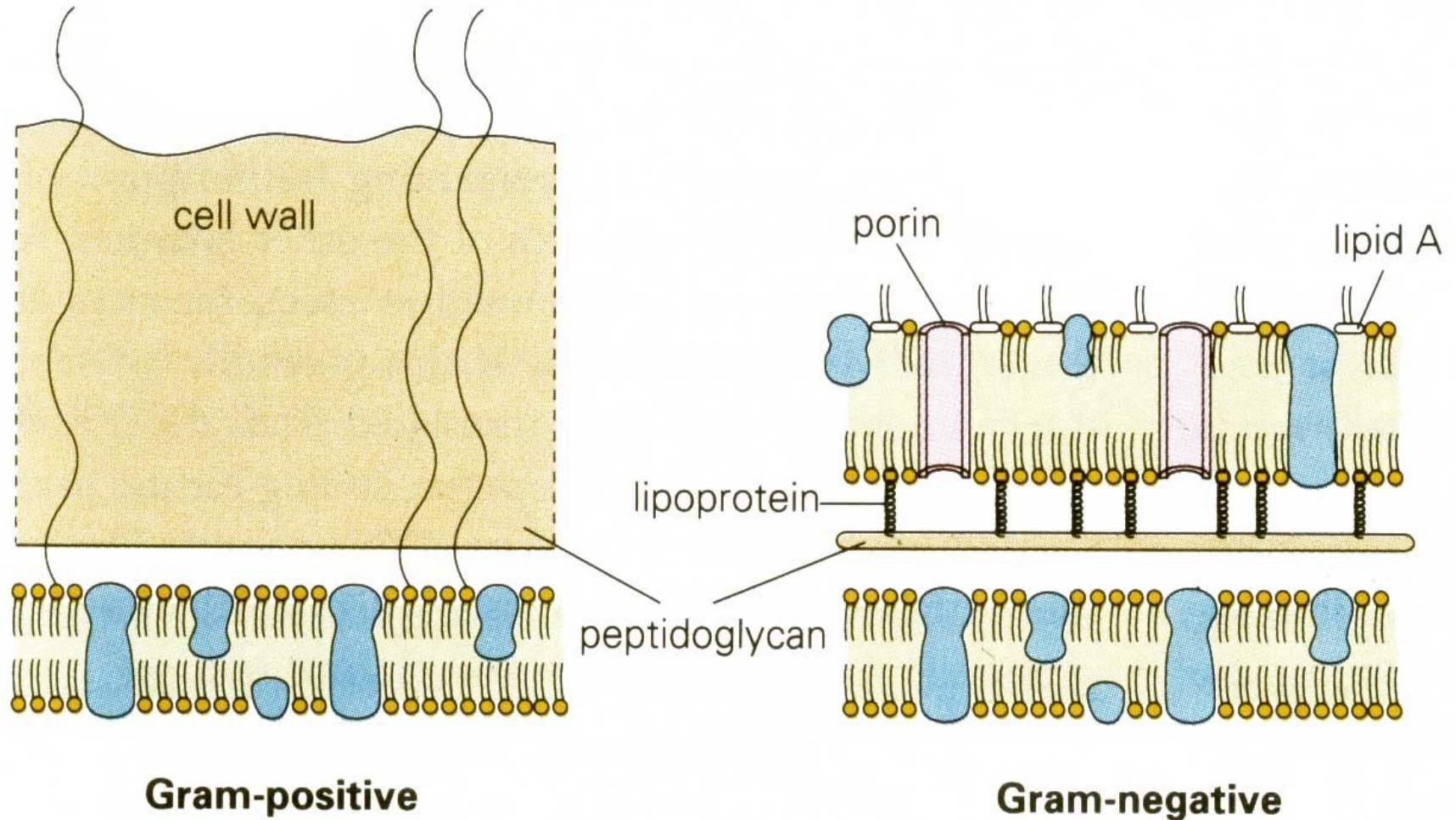
# Dělení podle mechanismu účinku

- 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: selektivní toxicita vůči prokaryontům

# Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)



# Rozdělení antibiotik

## A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny (peptidoglykanu)

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 (peptidoglykanu)

# Rozdělení antibiotik

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny peptidoglykanu (  
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 peptidoglykanu)

# 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 (ketolidy)

# 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)



# Hlavní metody testování citlivosti

- **Kvalitativní** : disková difusní metoda
- **Kvantitativní** :
  - diluční mikrometoda (MIC)
  - E-test

# **Proč testovat antimikrobní citlivost in vitro ?**

- **Předpoklad klinické účinnosti - volba optimálního přípravku**
- **Znalost trendů ve vývoji rezistence**
- **Epidemiologický význam (sledování NN)**
- **Odhad mechanismů rezistence**  
**interpretativní přístupy (čtení)**
- **Vazba na PK a PD parametry (MIC)**

# Breakpoints

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

# Hlavní zdroje pro vytváření BP

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

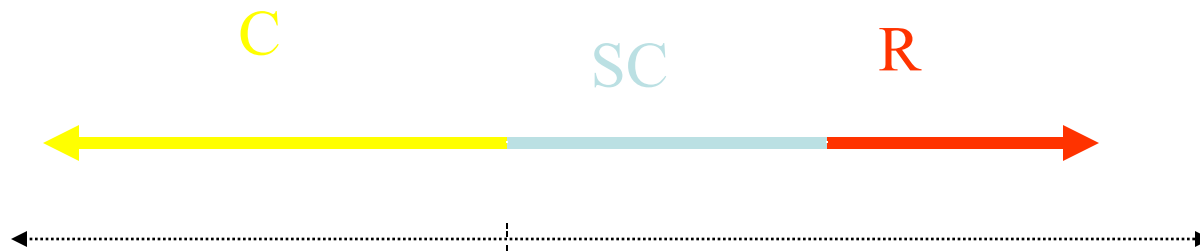
Farmakologické vlastnosti přípravku – **farmakologické BP**

Data o **klinické účinnosti**

# Hraniční koncentrace = „Breakpoints“ (BP)

Definované hodnoty koncentrací určující, odpovídá-li MIC pro daný kmen kategorii C, R event. SC

		C	R
(ampicilin G-)	AMP 10 $\mu$ 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

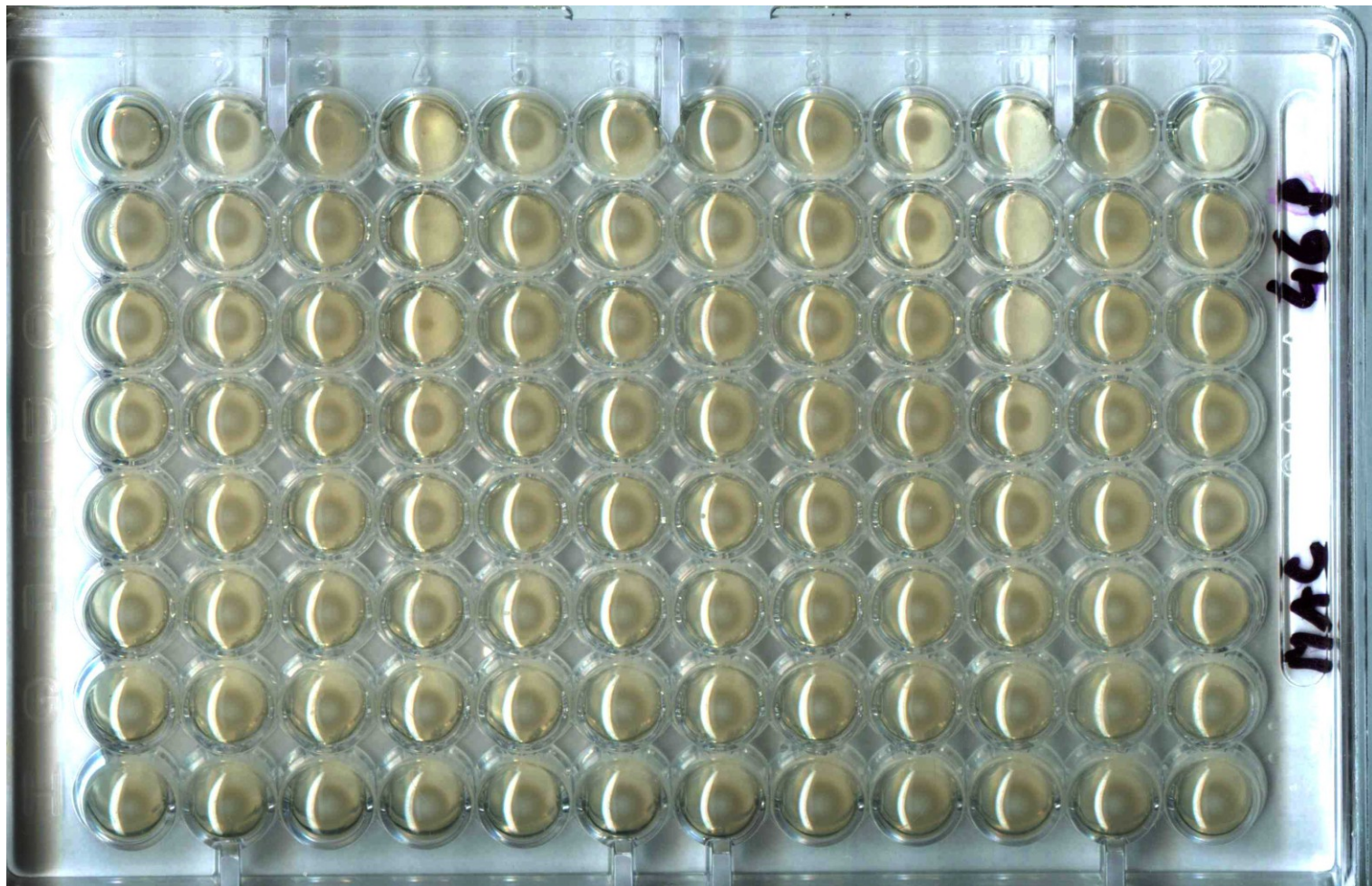
**Středně citlivý** – riziko léčebného selhání, přítomen nízký stupeň přirozené nebo získané R, možnost přizpůsobení (zvýšení dávky)

**Rezistentní** – terapeutický efekt nepravděpodobný, přítomnost vysoké hladiny přirozené nebo získané R

# Testování citlivosti k antibiotikům (disková difusní metoda)



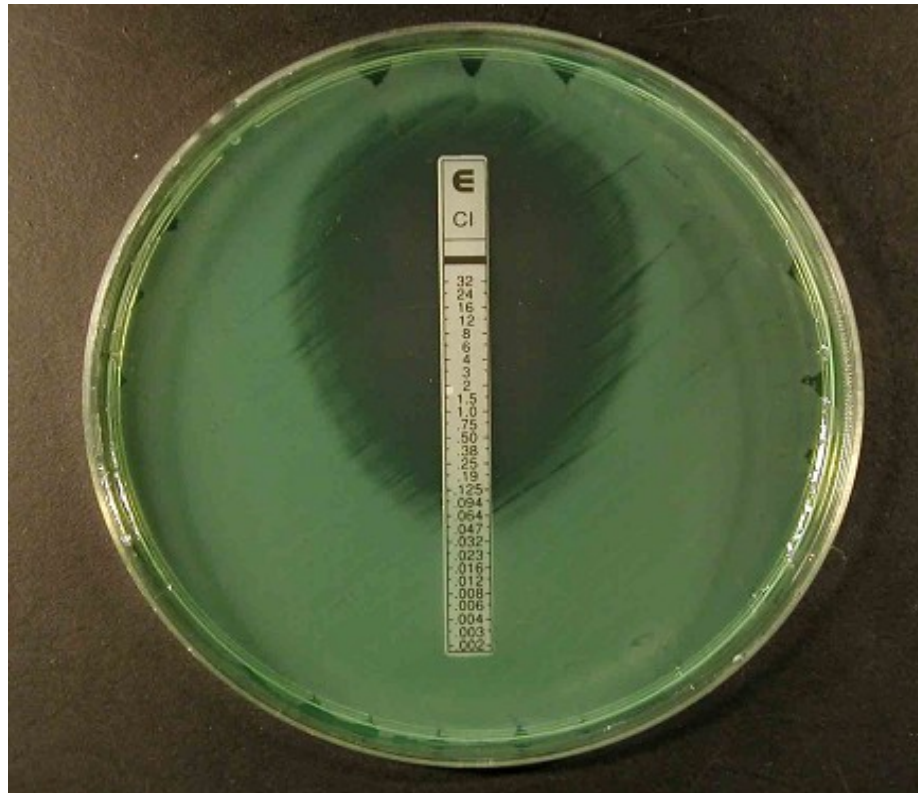
# Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)





# Testování citlivosti k antibiotikům

## E-test



# Rezistence

**necitlivost mikroorganismů k antimikrobiálním látkám**

- Primární (přirozená)
- Získaná

# Rezistence bakterií je způsobena řadou odlišných mechanismů

Produkcí bakteriálních enzymů, které rozrušují nebo modifikují strukturu ATB

Alterací bakteriální stěny vedoucí ke snížení její permeability (zhoršený průnik antibiotika do buňky)

Modifikací cílových míst ATB (změna cílové molekuly)

Zvýšeným vylučováním ATB z bakteriálních buněk (aktivní bakteriální eflux) jako prevence jeho intracelulární kumulace

# Antibiotická rezistence bakterií

- Rezistence je stále složitější problém
- V poslední době se na rezistenci podílí
  - více mechanismů
  - více bakterií

Správná interpretace výsledků vyšetření citlivosti vyžaduje více znalostí

# 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
- Úvodní (iniciální) antibiotická terapie
- Cílená antibiotická terapie
- Deeskalační princip

# 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?

# Hrozby rezistence k ATB

## Adaptace mikroorganismů:

generační čas běžných bakterií je 20-30 minut

generační doba člověka je 20-30 let

→ za lidský život se vystřídá tolik generací bakterií, kolik jich bylo od australopitheka k dnešku!

- rezistence bakterií a hub
- rezistence virů
- rezistence parazitů

# Antibiotická politika (def. WHO)

Antibiotika mají ve skupině léčiv **unikátní postavení**- jejich podání ovlivňuje nejen **makroorganismus**, ale **celou populaci**

**Antibiotická politika** 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

# **Peniciliny, infekce dýchacích cest**

# Dělení podle mechanismu účinku

## A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny (peptidoglykanu)

beta-laktamy

peniciliny  
cefalosporiny  
monobaktamy  
karbapenemy

glykopeptidy

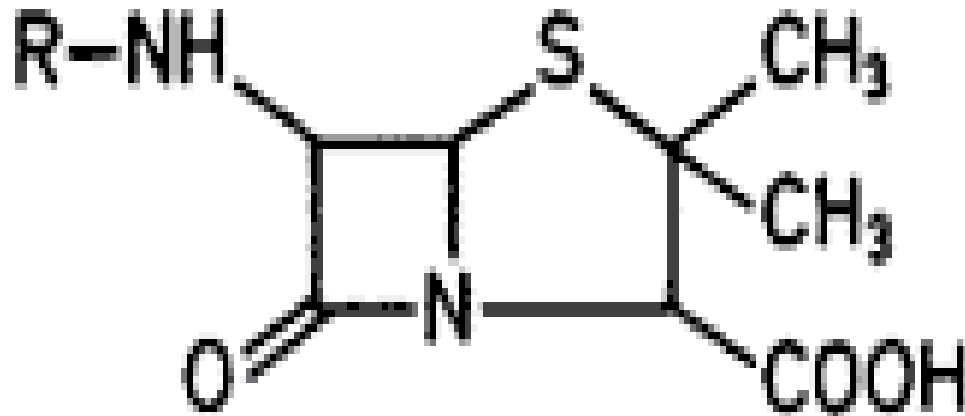
B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

# Peniciliny

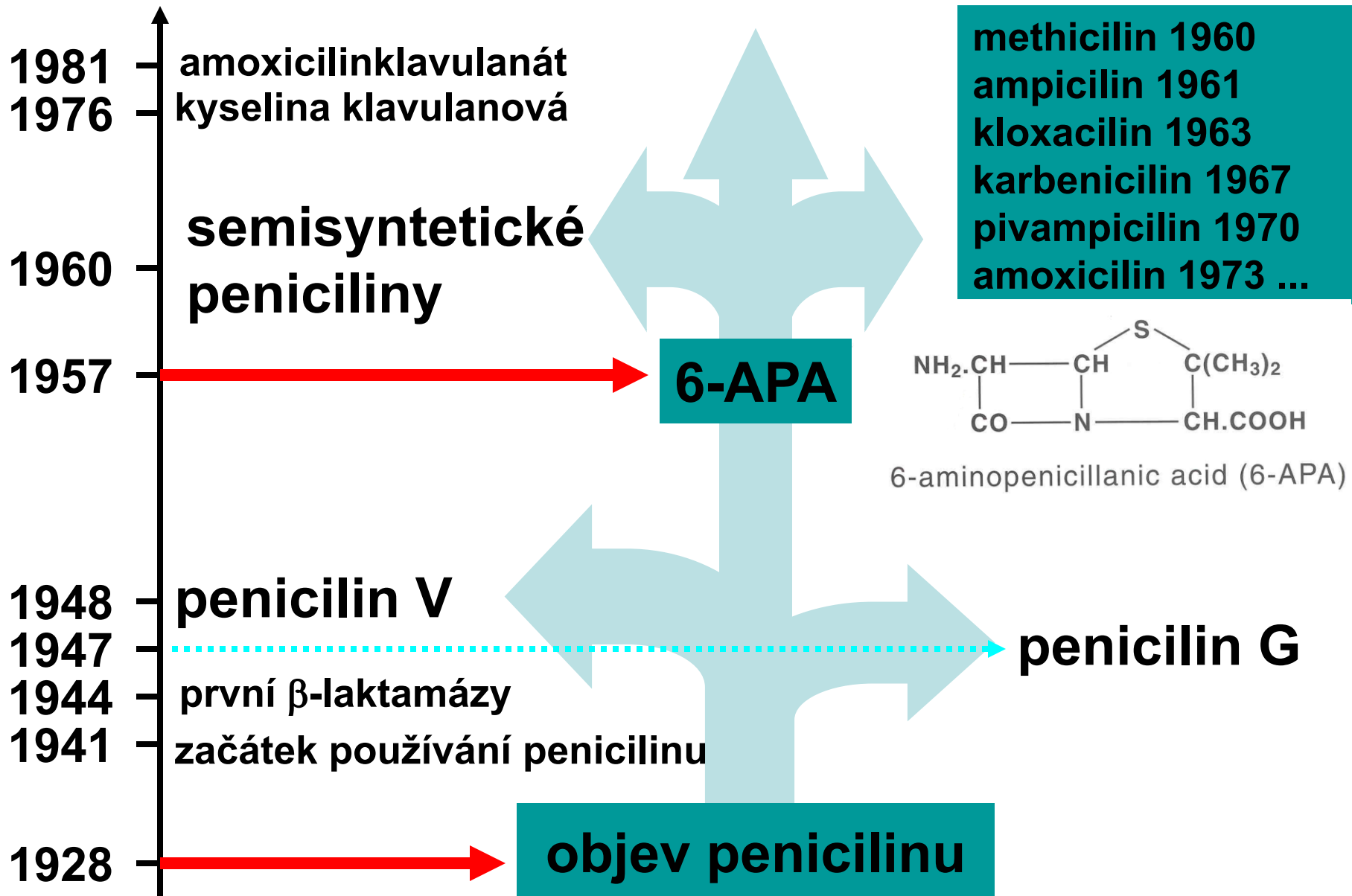


Betalaktamová ATB, původně produkty hub- *Penicillium notatum*

Struktura - vždy čtyřčlenný betalaktamový kruh, který je společný všem betalaktamovým antibiotikům.

U penicilinů je spojen thiazolidinovým pětičlenným kruhem

# Od objevu penicilinu ...





# Peniciliny

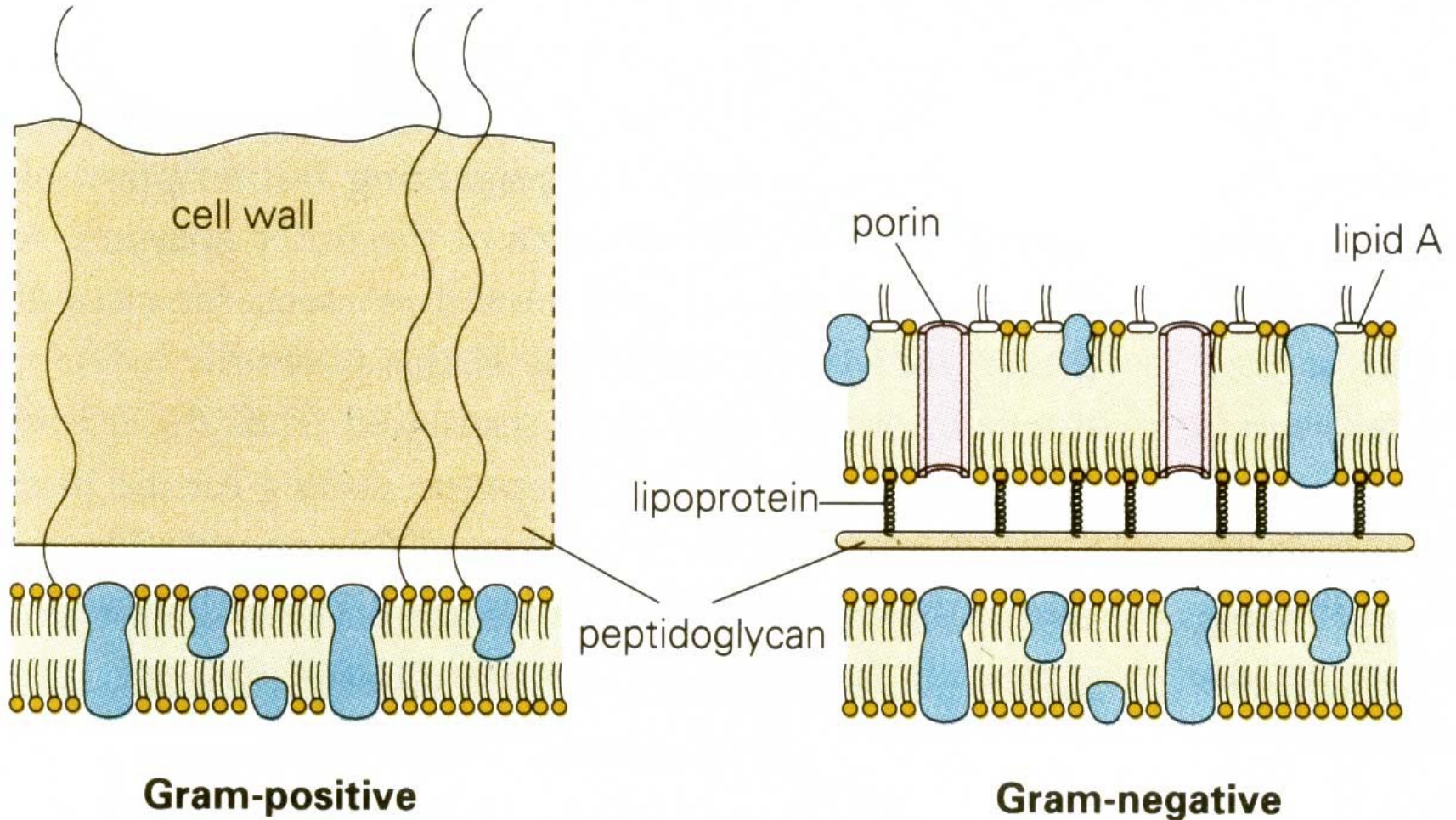
Mechanismus účinku:

**inhibice tvorby buněčné stěny** - vazba na **PBP** (**penicilin binding protein**, což jsou nosiči enzymů transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy, které jsou zodpovědné za syntézu peptidoglykanu (součást bakteriální stěny), vazba na PBP ireverzibilní, účinek baktericidní

Nejpoužívanější antibiotika, **baktericidní, rychlý nástup účinku, krátký postantibiotický efekt, netoxická**

# Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)



# Terapeutické koncentrace antibiotika a vztah k MIC

**in vitro:**

**MIC** ATB je měřítkem jeho vnitřní aktivity proti danému patogenu in vitro

**in vivo:**

in vivo je klinická účinnost ATB ovlivněna **farmakokinetikou (PK)** a **farmakodynamikou (PD)** a odpovědí makroorganismu

**PK** se vztahuje k absorpci, distribuci a eliminaci léčiva, proto určuje **časový průběh** koncentrací léčiva ve tkáních a těl. tekutinách

**PD** popisuje vztah mezi koncentrací léčiva v plasmě a farmakologií, resp. toxikologií tj., jeho účinkem

**PK a PD parametry dohromady určují bakteriologický účinek in vivo**

# PK/PD parametry betalaktamů

**Betalaktamy** vykazují **časově závislý účinek** usmrcování mikrobů, tj. účinnost je nezávislá na plasmatické koncentraci za předpokladu, že je dosaženo koncentrace nad hodnotou MIC daného mikroba, neboli, velmi vysoké koncentrace mají stejný účinek jako ty těsně nad hodnotou MIC. Takže **pro maximální antimikrobní efekt musí být dávkovací režim takový, aby sérové koncentrace převyšovaly hodnotu MIC co možná nejdelší dobu**- tato hodnota je měřena jako procento z dávkového intervalu a je vyjádřena jako **čas nad MIC**

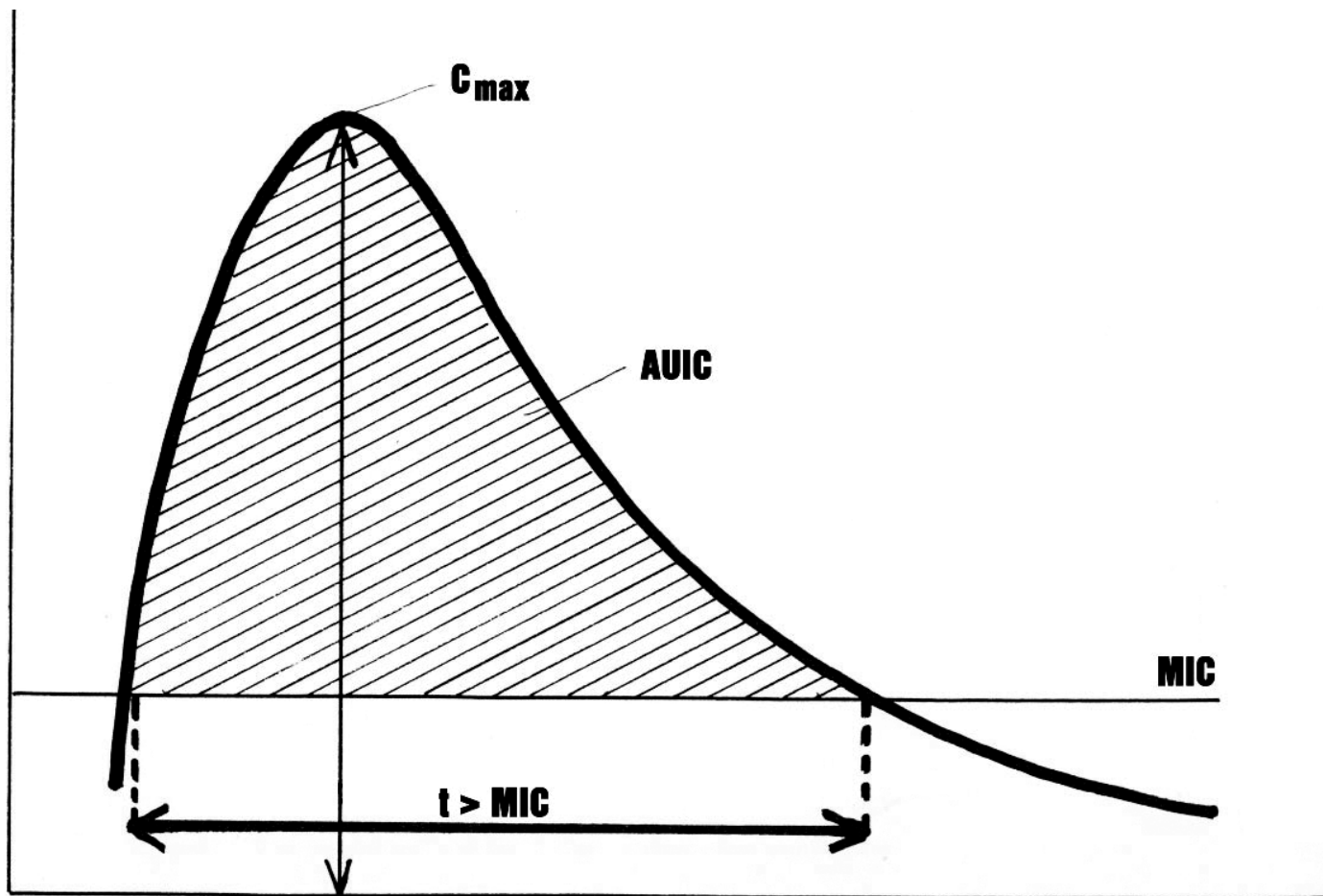
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC** pro daný patogen po asi **40% dávkového intervalu (čas nad MIC  $\geq 40\%$  u penicilinů a  $\geq 50\%$  u cefalosporinů)**

**Proto je možno zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu**

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

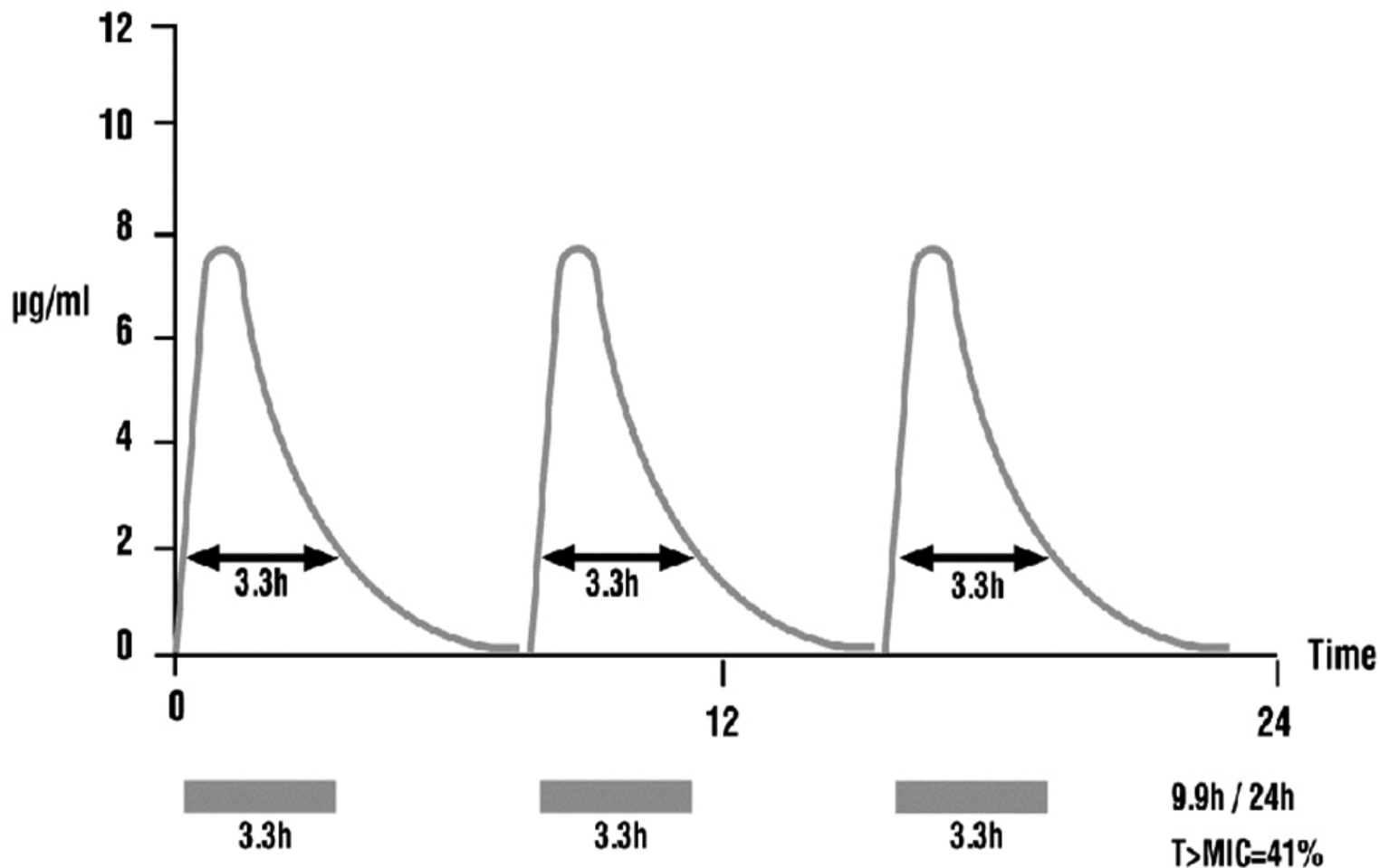
U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC)**. Tento parametr se označuje „**t > MIC**“.

Ostatní veličiny znázorněné na obrázku ( $C_{max}$ , AUIC) jsou významné u jiných skupin antibiotik



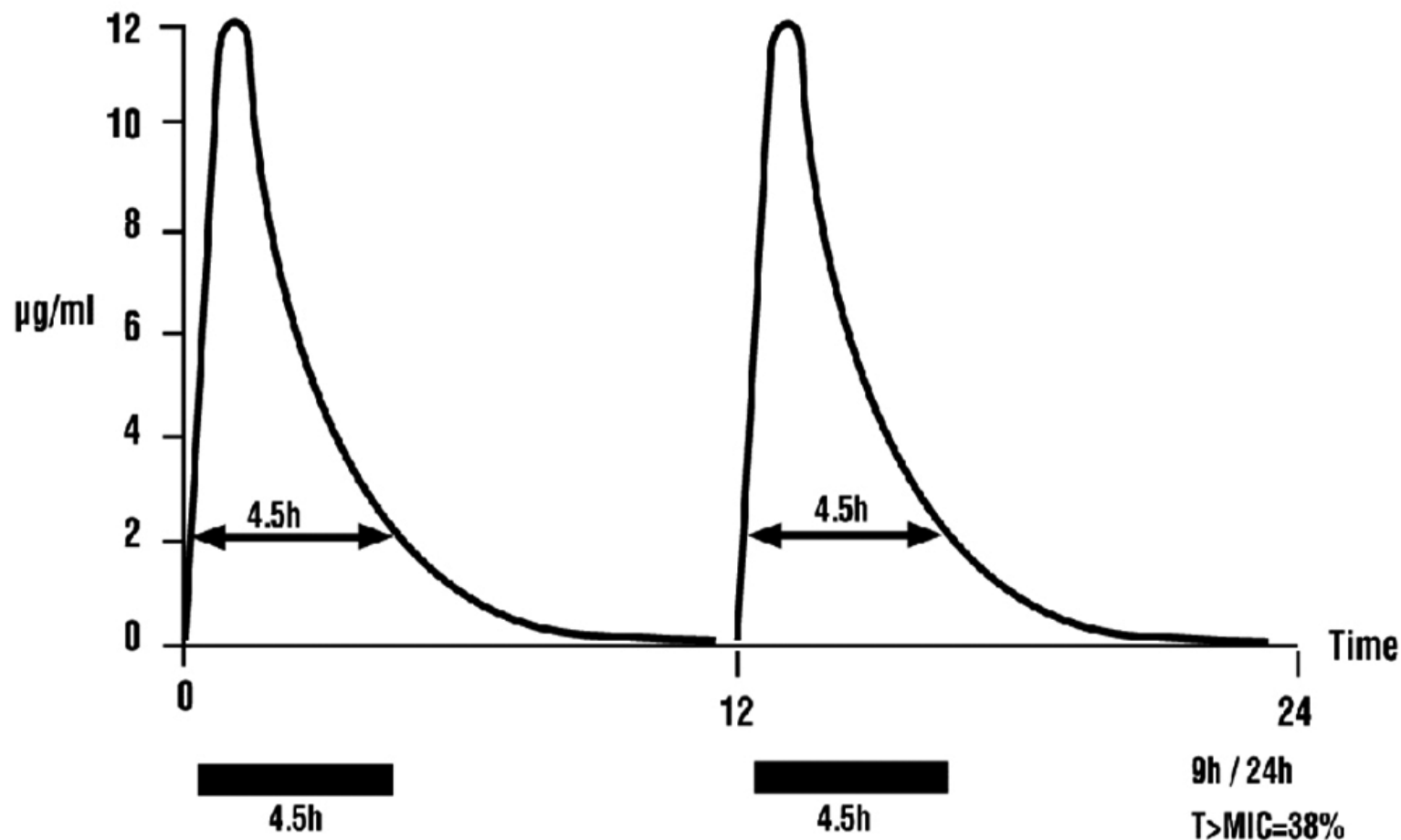
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **3x 625 mg p. o.**

V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 3,3 hodiny z osmihodinového intervalu, čili pokrývá jen **41 % denní doby**.(20) Takto vedená léčba se pohybuje na hranici účinnosti, není spolehlivá. Lze ji použít jen u lehkých infekcí a má úlohu spíše podpůrné než kauzální terapie.



Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **2x 1 g p. o.**

V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 4,5 hodiny z dvanáctihodinového intervalu, čili pokrývá jen **38 % denní doby**.(20) Přestože celkové množství antibiotika podaného za 24 hodin je vyšší než v předchozím příkladě, účinnost léčby je menší



**Terapeutické koncentrace penicilinů by se neměly dlouhodobě pohybovat pod hodnotami MIC pro daný druh.** Pouze u lehčích infekcí postačuje, když koncentrace PNC je jen 40% dávkového intervalu nad úrovní MIC



# Peniciliny

## Penicilin G

razantní a netoxický, ale ..

- úzké spektrum
- poločas 30 min
- rozklad v žaludku



prodloužený účinek:

- prokainPNC
- benzatinPNC

orální formy:

- penicilin V
- penamecilin

protistafylokokové peniciliny

**oxacilin**

peniciliny s rozšíř. spektrem  
(*E. coli*, hemofily, ..., enterokoky)

**ampicilin, amoxicilin**

protipseudomonádové peniciliny

**CARB, piperacilin**

# Peniciliny

---

**Základní**

**acidolabilní  
acidostabilní**

**G-PEN  
V-PEN**

**Protistafylokokové**

**OXA**

**Rozšíř.spektrum**

**aminoPEN  
protipseudomonádové**

**AMP  
PIP, KARB**

**Kombinace s inhibitory**

**AMP/INH, PIP/INH**

# Základní peniciliny

---

- **Acidolabilní (inj.)**
  - **Benzylnpenicilin (Penicilin G)** ve vodě dobře rozpustný, i.v.
  - **Prokain benzylnpenicilin (24 h)** ve vodě těžko rozpustný sůl, s prokainem, pouze i.m.
  - **Benzathin-benzylnpenicilin (Pendepon compositum)** (na konci a profylaxe) suspenze krystalů pouze pro i.m.
- **Acidostabilní (p.o.)**
  - **Fenoxymethylpenicilin (V-penicilin)** (4 - 6 h...8 h)
  - **Benzathin-fenoxymethylpenicilin (Ospen)** (6 - 8 h) draselná sůl PNC V s prodlouženým účinkem
  - **Penamecilin (Penclen)** (8 h)

# Základní peniciliny

---

## Draselná sůl benzylpenicilinu (Penicilin G...)

Obsah draslíku: v 1 g (t.j. 1,67 MIU) draselné soli je obsaženo 2,7 mmol K!

Při maximálním dávkování až **30 MIU** je potřeba počítat se značným přívodem K do organismu.

## Prokain benzylpenicilin

možnost alergie i na prokain !

Penicilin lék volby u infekcí vyvolaných kmeny:

*Streptococcus pyogenes* a další hemolytické streptokoky, pneumokoky, meningokoky, listerie, treponemy, gonokoky, difterie, anthrax, aktinomykózy

Veliká terapeutická šíře:

- |                 |                |
|-----------------|----------------|
| - léčba angíny  | 1,5 mil.j./den |
| - erysipel      | 6-12 mil.j.    |
| - endokarditida | 12-30 mil.j.   |

# Oxacilin (Prostaphylin)

Protistafylokokové ATB, špatně se vstřebává ze zažívacího traktu, pouze v i.v. formě

Eliminován ledvinami ale v 10% i žlučí

Veliká terapeutická šíře:

Obvyklé dávkování 500-1000mg 4-6x denně

**Pro terapii endokarditidy 12 - 18 g (2g 6x lépe než 3g 4x)**

# Základní peniciliny - nežádoucí účinky

vzácné - peniciliny patří mezi všeobecně bezpečné látky

**Alergické reakce** různého rozsahu (kopřivka, horečka, bolesti kloubů, až anafylaktický šok (0,05 % )) na kteroukoliv složku léčiva(1-10 %,)

## **Embolicko-toxické reakce**

- Nicolaův syndrom -embolicko- toxická reakce, část dávky depotního PNC pronikne intraarteriálně-trombóza, nekrotizace oblasti zásobené příslušnou arterií
- Hoigného syndrom - embolicko- toxická reakce, část dávky PNC pronikne do žilní cirkulace, náhlý stav, porucha vědomí, hypotenze, křeče,, halucinace, stavy úzkosti, trvá 2-3 min.

## **Aplikace megadávek**

hyperkalémie

podráždění CNS

# Aminopeniciliny

## účinek jako PEN G

- ↓ *Str. pyogenes*
- ↓ *Str. pneumoniae*
- Neisseria* spp.
- Actinomyces* spp.
- Clostridium* spp.
- ↑ *E. faecalis*
- ↑ *L. monocytogenes*
- ↑ *H. influenzae*
- ? spirochety

## ... a dále:

- + *E. coli*
- + *Proteus mirabilis*
- + *Salm. enterica*
- + *Shigella* spp.
- + *H. pylori*
- *Proteus indol+*
- *Klebsiella* sp.
- *Enterobacter* sp.
- *Citrobacter* sp.
- *Bacteriodes fragilis*



# Ampicilin

acidostabilní (odolný vůči ↓ pH), takže jej lze aplikovat i.v. i per os, ale vstřebává se pouze 30-60%(po jídle méně), proto **dnes jen v i.v.formě**,

vyluč. močí 70-80% , 20% žlučí, 10% metabol. v játrech

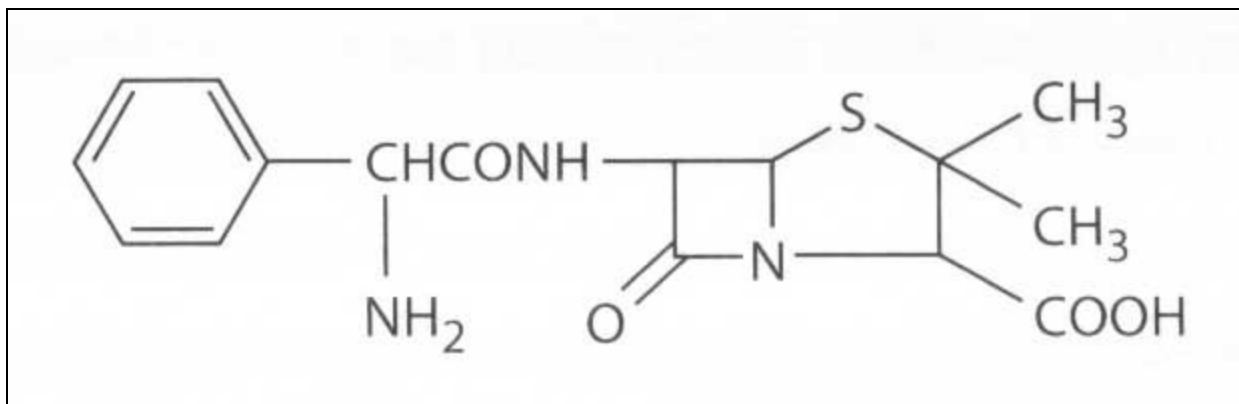
dobře proniká do tkání

Po i.v. dosahuje max. sérové koncentrace ( C max) za 30 min, interval podání 4-6 hod

Veliká terapeutická šíře:

obvyklé dávkování 1-2g á 4-6 hod

**Závažné infekce (endokarditidy): 16- 24 g/den (~30 MIU PEN)**



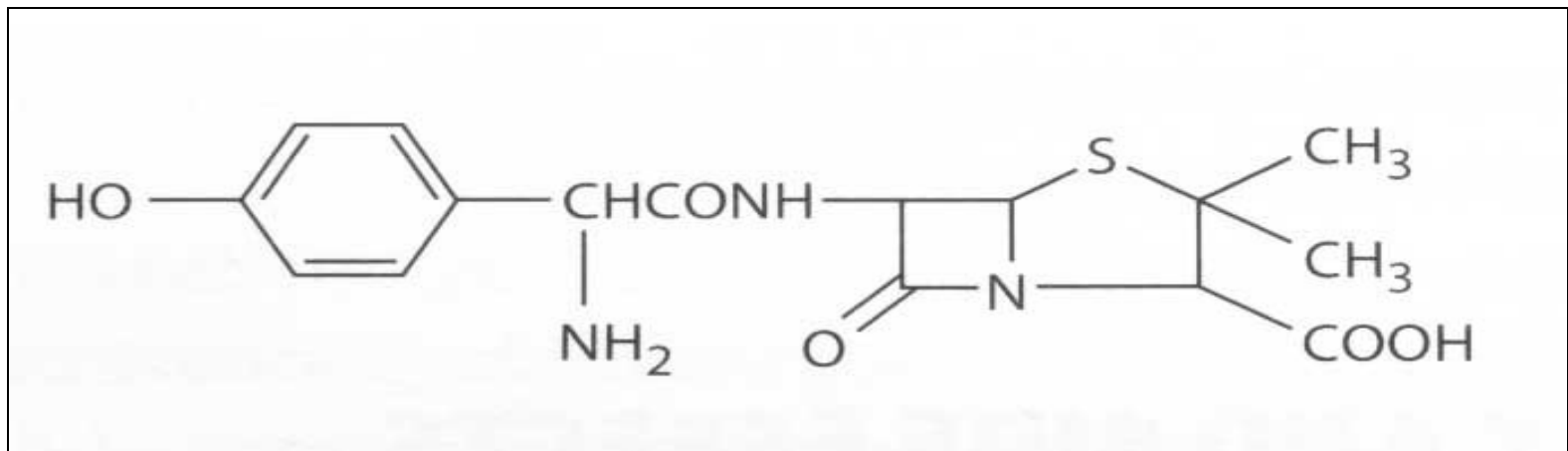
# Amoxicilin (p-hydroxy-AMP)

vstřebávání 70-80% , jídlo nevadí

C max : 1,1-1,3 hod. to je 2-2,5x víc než AMP,

→ intervaly podávání á 6-8 hod

vyluč. 80% močí



# Ampicilin a Amoxicilin

- distribuují se v krevním řečišti a v dobře prokrvených tkáních. Přes biologické bariéry pronikají jen omezeně, do buněk téměř vůbec (**ne pro intracelulárně se množící bakterie**).
- na povrch sliznic pronikají jen málo, teprve při zánětu spojeném s exsudací se jejich koncentrace na povrchu sliznic zvyšuje (vhodné např. pro bronchopneumonii vyvolanou hemofilem)

# Aminopeniciliny -nežádoucí účinky

---

**GIT:** 2-10%: nauzea, zvracení, průjem  
(AMP: postATB kolitida u 0,5% pac.)

**alergie:** méně pravých alergií než PEN,  
ale více exantémů (5% léčených)  
toxické:  $\approx$  dávce; obv. po 4-5 dnech  
**u inf.monoukleózy** v 95% případech,  
také lymfatické leukémie a pod.

# Vznik rezistence na betalaktamová antibiotika

- **Enzymatický typ** tj. produkci inaktivačních enzymů (**betalaktamázy**), které zničí veškerá betalaktamová ATB, nestabilní vůči betalaktamázám. Hlavní **cíl** betalaktamových ATB jsou **PBP (proteiny vážící peniciliny)**. PBP jsou nosiči enzymů zodpovědných za syntézu peptidoglykanu. Betalaktamázy jsou hlavní příčinou rezistence u G+ i G- bakterií
- **Neenzymatický typ** - modifikací struktury buněčných PBP (S. pneumoniae, H. influenzae)
- **Syntéza nových PBP**, které ATB nerozliší (MRSA)
- **Snížení počtu přenašečů (porinů)** u G- bakterií (multirezistentní G- NI kmeny)
- **Efluxní pumpy**- transportní mechanismy zodpovědné za eliminaci z bakteriální buňky

# β-laktamázy

---

= nejčastější ochrana bakterií

zákl. peniciliny + aminopeniciliny: snadná destrukce různými druhy β-laktamáz

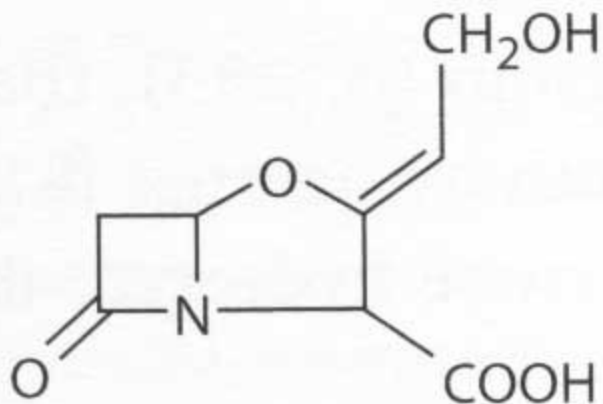
**β-laktamázy konstitutivní:**

*Serratia, Citrobacter, Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter*

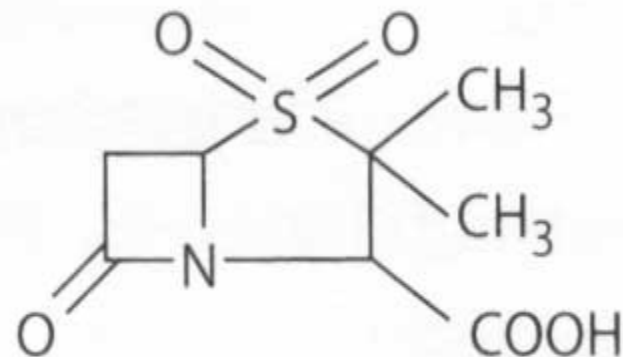
**β-laktamázy získané:**

*S. aureus, E. coli* a j. enterobaktérie, *H. influenzae, Branhamella catarrhalis, Bacteroides* spp. jejich účinek lze rušit inhibitory β-laktamáz

# Inhibitory $\beta$ -laktamáz

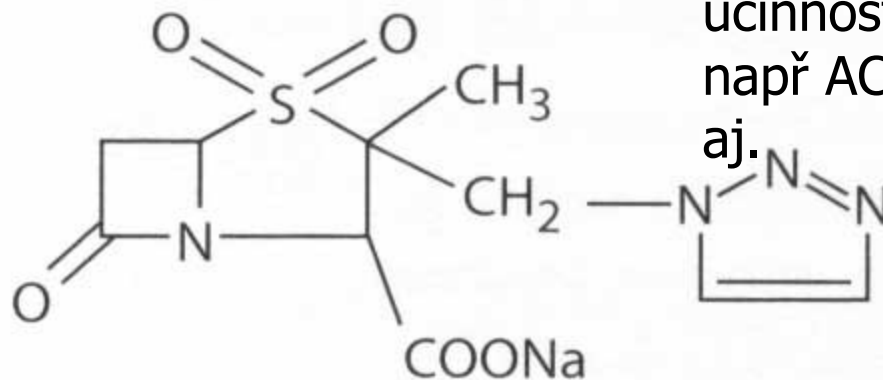


**kyselina klavulanová,**  
žádná ATB účinnost, jen  
ochrana



**sulbaktam**

má i ATB  
účinnost  
např ACBA  
aj.



**tazobaktam** žádná ATB účinnost, jen  
ochrana

# Významné bakterie s častou produkcí beta laktamáz

*Staphylococcus aureus* (80 –90%)

*Moraxella catarrhalis* (90 %)

*Haemophilus influenzae* (7-10 %)

*E.coli* –TEM 1,2 (30-50 %)

*Klebsiella spp.* (>95%)...



# Amoxicilin + kys. klavulanová

1981 – Augmentin (Beecham → GSK); obdobná farmakokinetika AMO a CLA

**Poměr AMO/CLA není fixní:**

i.v. inf. á	1,2 g	5:1
p.o. tbl	á 375 mg	2:1
	á 625 mg	4:1
	á 1 g	7:1

**CLA stačí v malém množství, NÚ**

maxDD: **AMP 24 g, CLA 1,5 g; t.j. 16:1**

V současné době trend zvyšovat množství AMO při nezměněné dávce CLA (stačí i malá dávka pro ochranu AMO) – k Augmentinu se přidává Ampi

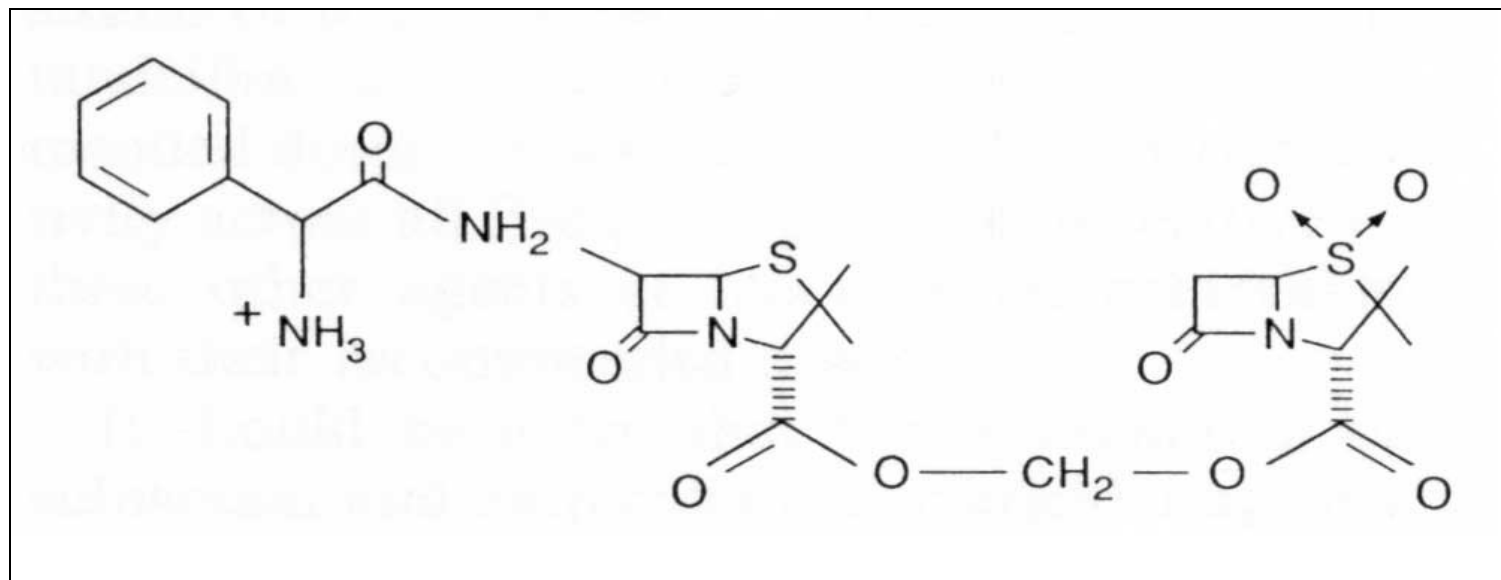
# Ampicilin + sulbaktam

1987 – Unasyn (Pfizer)

i.v.: 1,5 g, hmotn. poměr AMP/SLB je 2:1

p.o.: Ampicilin/sulbactam, tbl á 375 mg

fixní poměr AMP 220mg : SLB 147 mg



# Režimy při orální léčbě

	Dopor. režim	Dávka ATB	ATB/den
<b>AMO</b> (referenční)	<b>3x 500 mg</b>	<b>3x 500 mg</b>	<b>1.500 mg</b>
<b>AMO/CLA</b>	<b>3x 375 mg</b>	<b>3x 250 mg</b>	<b>750 mg</b>
	<b>3x 625 mg</b>	<b>3x 500 mg</b>	<b>1.500 mg</b>
	<b>2x 1 g</b>	<b>2x 875 mg</b>	<b>1.750 mg</b>
<b>AMP/SLB</b>	<b>2x 375 mg</b>	<b>2x 250 mg</b>	<b>500 mg</b>
	<b>2x (2x 375)</b>	<b>2x 500 mg</b>	<b>1.000 mg</b>

# Doporučení k dávkování

---

## A) orální léčba

Denní terapeutická dávka orálních aminopenicilinů by měla být 2-3g/den u dospělých, 50-90mg/den u dětí)

### **AMO/CLA**

3x 625 mg

jen lehké infekce

4x 625 mg

compliance?(dodržení léčebného režimu)

2 x 1g

intermitentní režim

**3 x 1g**

**O.K. (2,5 g AMO)**

řešení: tbl. s řízeným uvolňováním

**AMP/SLB:** dávky 1,5 g ampicilinu/den je dosaženo až při režimu 3x 2 tbl.

# Doporučení k dávkování

---

## B) parenterální terapie

**AMP/SLB**: lag. 1,5g; **AMO/CLA**: lag. 1,2g

minim. á 8 hod, lépe á 6 hod.

max. dávka: **AMP/SLB 4x 3g (8g AMP/d)**

max. dávka: **AMO/CLA: 4x1,2 (4g AMO/d)**

Je možné přidat AMP:

4x (AM/INH + 2-3 g AMP)

→ celková dávka AMP 12-16 g/d

# Piperacilin/tazobactam (Tazocin)

Kombinace **PIP/TAZO v poměru 8:1**

Pouze v i.v. formě, per os se nevstřebává

Širokospeké spektrum G+ i G- i PSAE

Dobrý průnik do tkání, vazba na bílkoviny plasmy z 16-22%

Cmax: za 40-60 min po i.m.

intervaly podávání á 6-8 hod

vyluč. 80% močí, 20% žlučí

**Není odolný vůči ESBL ani MRSA a VRE!**

Indikace: závažné nemocniční infekce

# Základní peniciliny - indikace:

---

## **Konsensus používání antibiotik I.**

### **Penicilinová (betalaktamová) antibiotika.**

HOŽA J., JINDRÁK V., MAREŠOVÁ V., NYČ O., SECHSER T., SUCHOPÁR J., ŠVIHOVEC J., URBÁŠKOVÁ P.

*Subkomise pro antibiotickou politiku Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv  
ČLS JEP*

## **Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí primární péči.**

Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP  
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

## **Antibakteriální léky doporučené u empirické ambulantní léčby komunitní pneumonie podle posledních zahraničních konsenzů**

Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých  
(Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, Společnost infekčního lékařství ČLS JEP)

## Závěr –peniciliny

V mezinárodním kontextu se ukazuje, že země s nízkou spotřebou antibiotik, **které současně preferují používání základních penicilinů, a to zejména v primární péči, mají minimální problémy s antibiotickou rezistencí.** Trendy posledního desetiletí v České republice jsou však spíše opačné.....



# Jiná betalaktamová antibiotika-

## **Karbapenemy**

Spojují v sobě účinek penicilinů s účinkem širokospektrých cefalosporinů, pokrývají téměř celé spektrum bakterií. Mají rovněž stejný mechanismus účinku jako peniciliny a cefalosporiny.

# Imipenem/cilastatin (Tienam)

první klinicky použitý karbapenem, využití imipenemu se ukázalo neúčinné, protože se v ledvinách odbourává enzymem dehydropeptidázou. Proto kombinace s cilastatinem (kompetitivní inhibitor dehydropeptidázy, neúčinný na bakterie). Poměr 1:1

spektrum účinku: **G+ i G- včetně kmenů ESBL a AMP C, i PSAE, anaeroby**. Neúčinný na MRSA, VRE některé druhy pseudomonád, a Clostridium difficile, mykoplasmata, chlamydie, legionely, mykobakterie

T<sub>1/2</sub> 1 hod, dávkování 0,5-1g 3-4x denně, max. 4g/den.

# Meropenem (Meropenem)

Stabilní vůči renální dehydropeptidáze, podobně široké spektrum jako Tienam, slabší účinek na G+, (stafylokoky a enterokoky), naopak na PSE silněji

T<sub>1/2</sub> 1 hod, dávkování 1-2g 3-4x denně, max. 6g/den v i.v.infuzi

# Ertapenem (Invanz)

Má **delší T1/2 – 4 hodiny**, proto dávkování 1g 1-2x denně  
Spektrum účinku: podobné jako meropenem, ale **nepůsobí na pseudomonády** a jiné G- nefermentující bakterie (PSAE, STMA, BUCE, ACBA) a na **enterokoky**

# Farmakokinetika karbapenemů

Vylučování ledvinami: 70 – 80 %

Průnik do žluče 50 – 100 % sérové koncentrace

Průnik do kostní tkáně: 10 – 30 %

Průnik do mozkomíšního moku: údaje se liší, Meronem více než Tienam

## **Karbapenemy záložní ATB pro závažné a nemocniční infekce**

! velmi dobře pronikají buněčnou stěnou G- bakterií a působí na transpeptidázy, účastníci se tvorby buněčné stěny. Nedochází k filamentaci ale k přímé konverzi G- ve sféroplasty či buňky ovoidního tvaru, takže **indikují nižší hladinu endotoxinu uvolněného bakteriolýzou**

# Indikace podle SUKL- Imipenem

- nitrobršní infekce
- infekce dolních cest dýchacích
- gynekologické infekce
- sepse
- infekce urogenitálního ústrojí
- **infekce kostí a kloubů**
- infekce kůže a měkkých tkání
- **endokarditida**
- polymikrobiální infekce

# Indikace podle SUKL- Meropenem

- infekce dolních cest dýchacích
- infekce močových cest včetně komplikovaných infekcí
- nitrobřišní infekce
- gynekologické infekce včetně poporodních infekcí
- infekce kůže a měkkých tkání
- septikémie
- **meningitidy**
- empirická léčba suspektních infekcí dospělých febrilních pacientů při neutropenii
- polymikrobiální infekce