



Základy antimikrobiální terapie 2

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

3. 3. 2015

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 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.



Třídění ATB

- Přirozená (produkty mikrobů nebo plísní) vs. umělá
(ATB vs. chemoterapeutika)
- cidní vs. statická
- podle mechanismu účinku
- podle cílového agens
(protistafylokoková, protipseudomonádová...)
- podle lokalizace infekce
(uroseptika, respirační chinolony)



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

- 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 antibiotiky 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

- 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

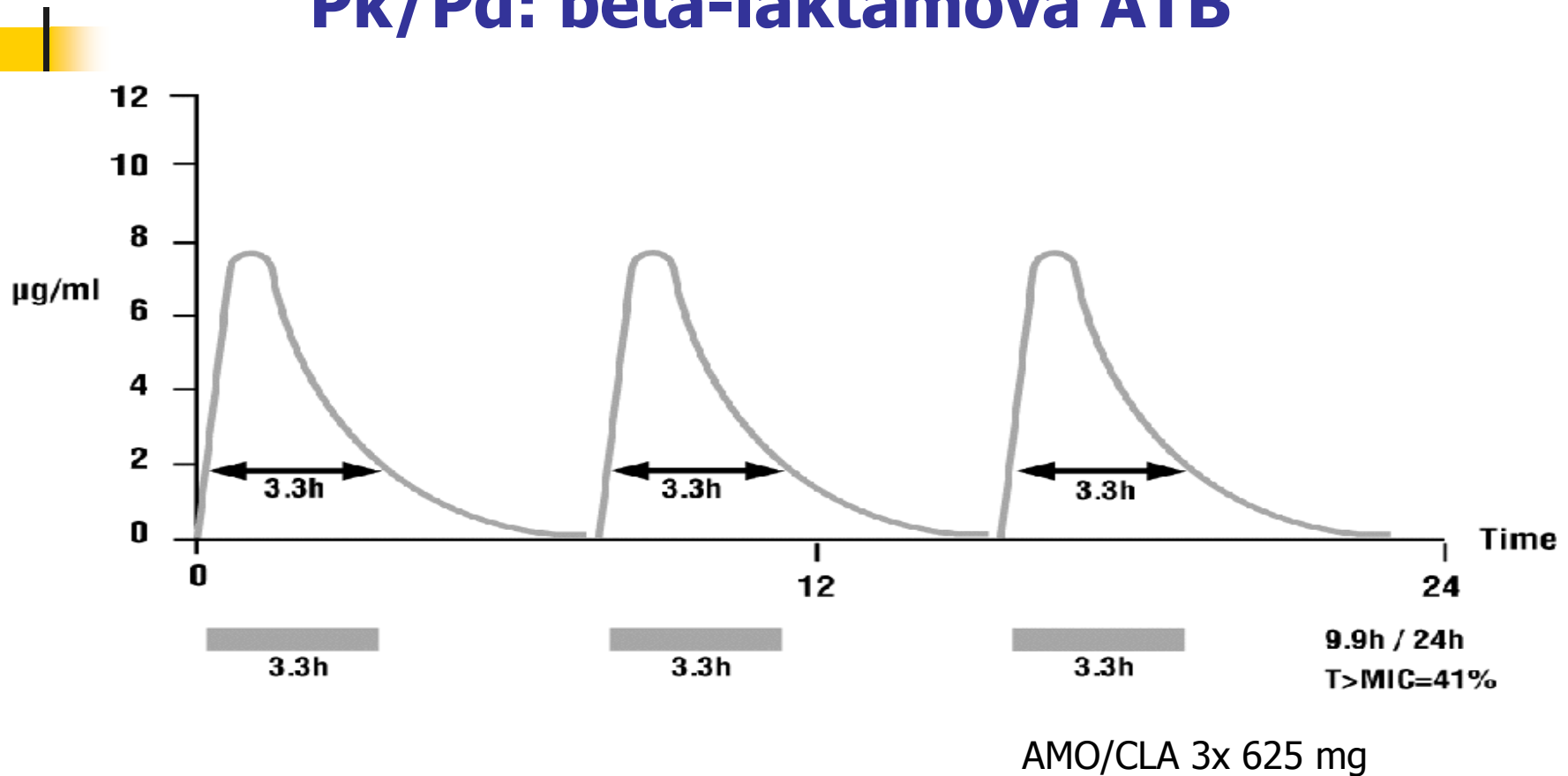
$Pd = \text{efekt}/\check{\text{c}}\text{as}$

$Pk = \text{koncentrace}/\check{\text{c}}\text{as}$

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

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

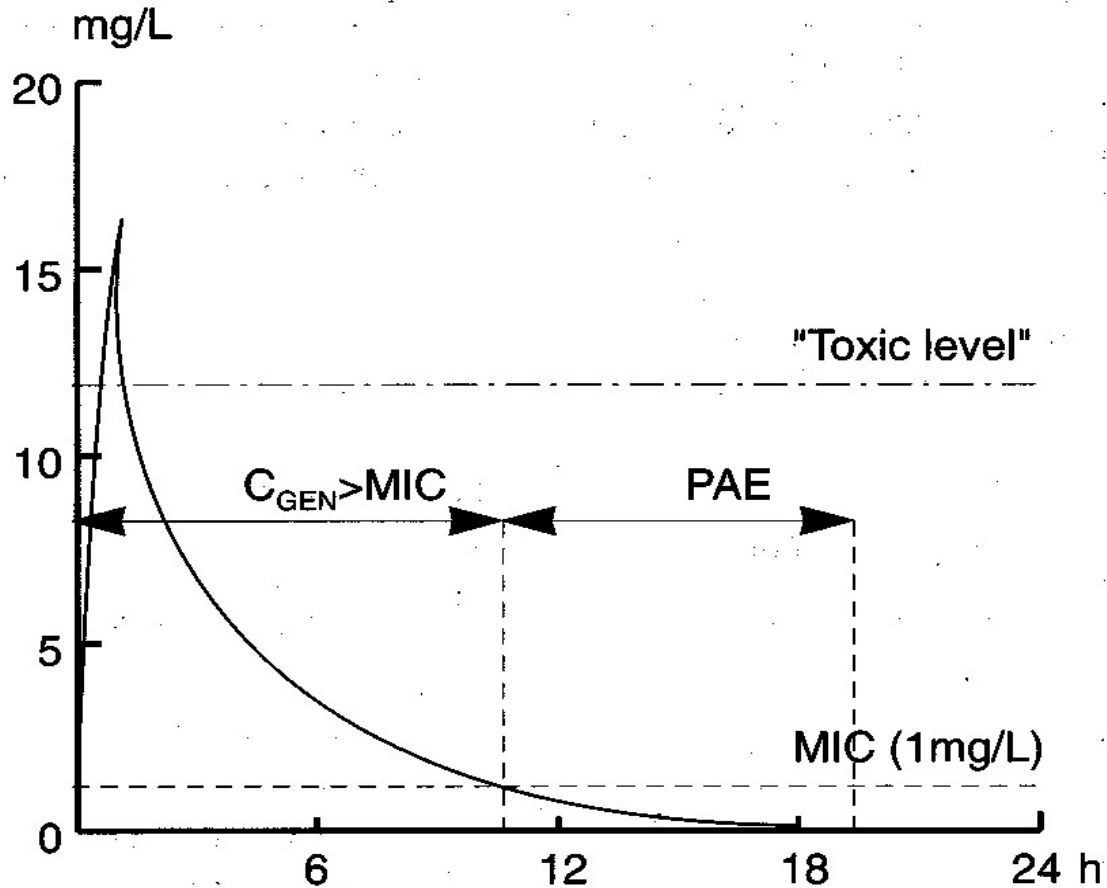
Pk/Pd: beta-laktamová ATB



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

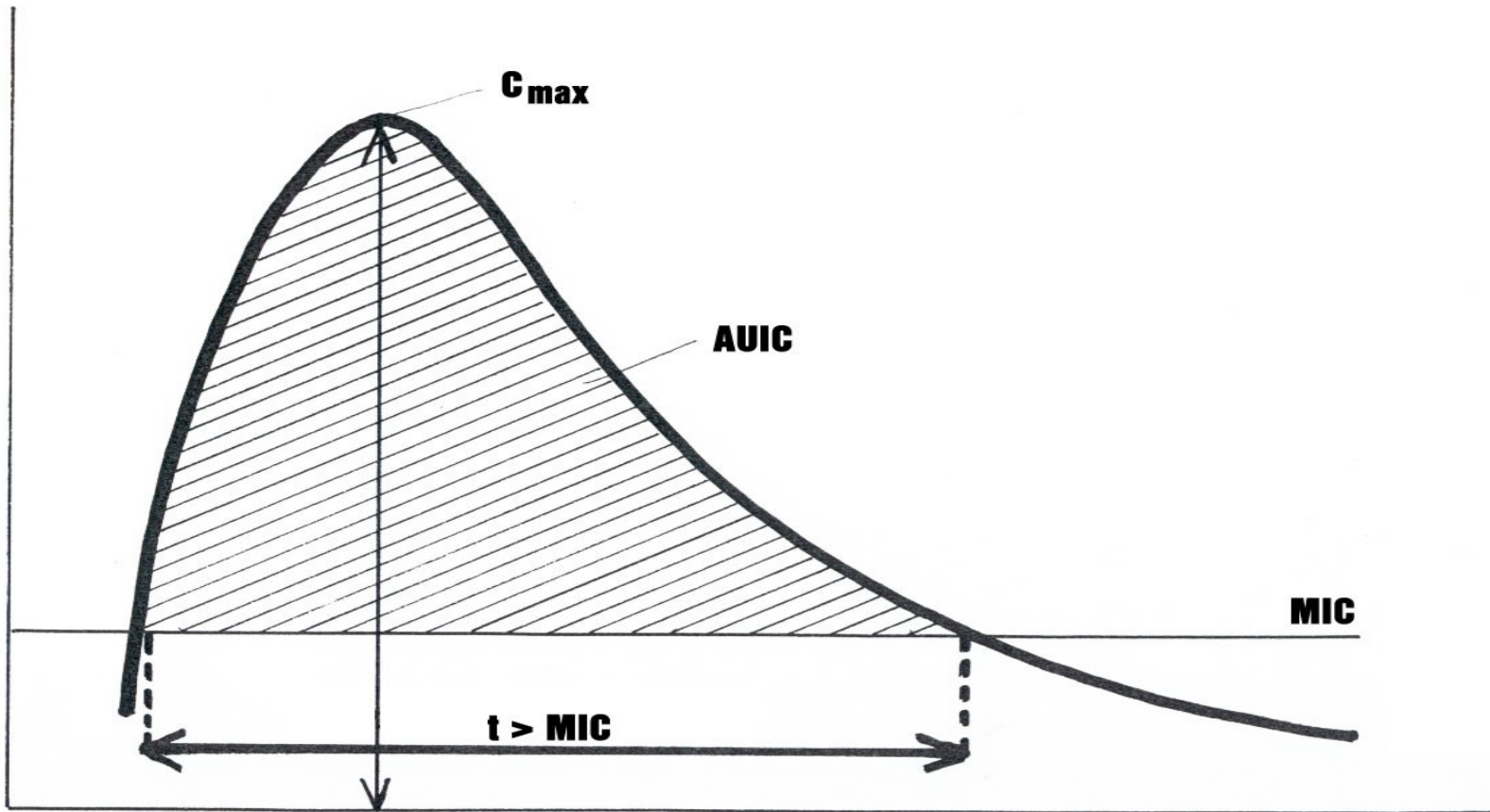
pokryt celou dobu podávání, dodržovat intervaly

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



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.

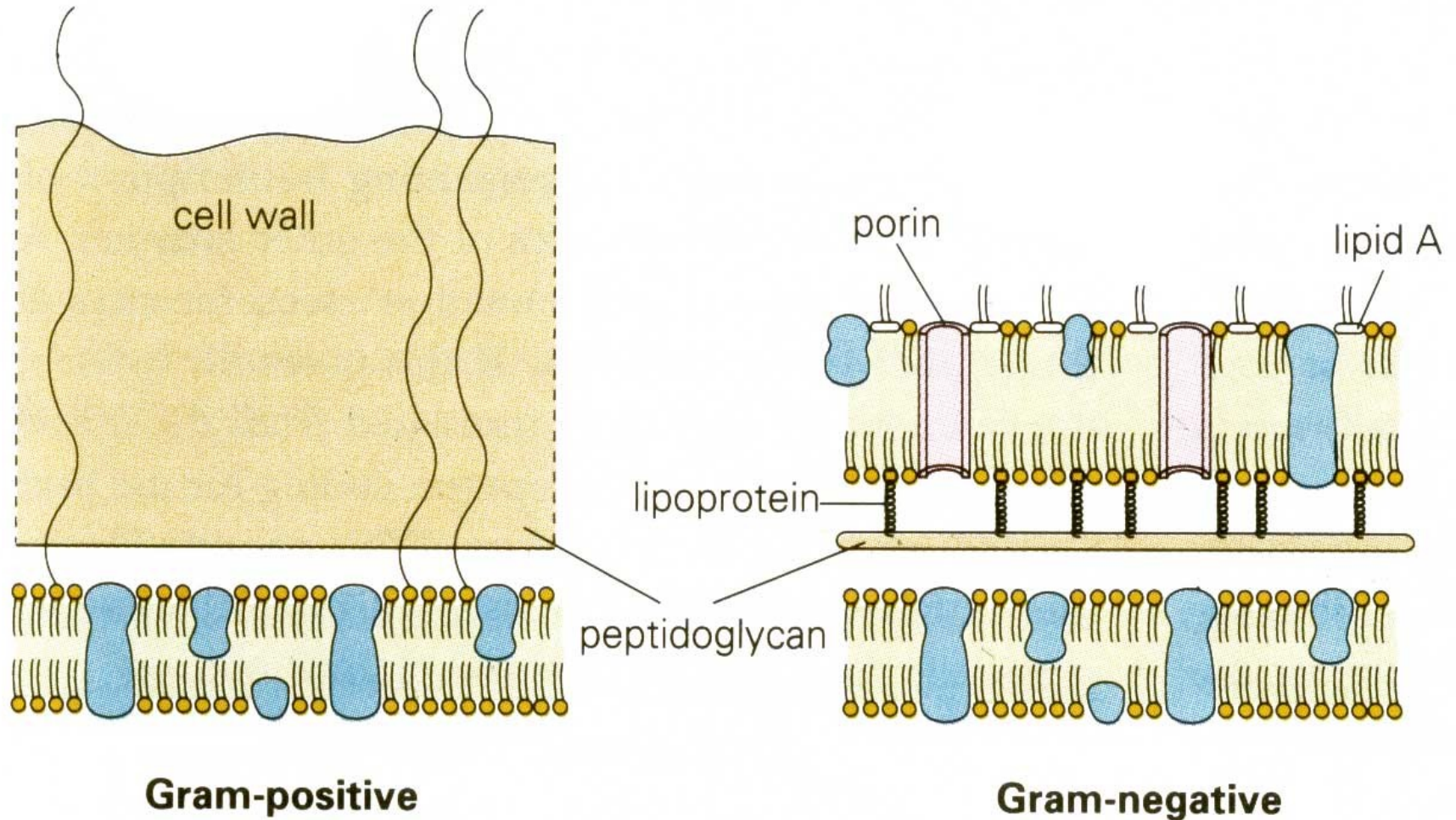
Lipofilní antibiotika (FQ, makrolidy, rifampicin, linezolid, TTC)

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)

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

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





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



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)



Hrozby rezistence k ATB

Rezistence je necitlivost mikroorganismů k antimikrobiálním látkám
primární (přirozená) X získaná

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

Rezistence bakterií je způsobena řadou odlišných mechanismů

Produkcí **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



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



Hlavní metody testování citlivosti

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



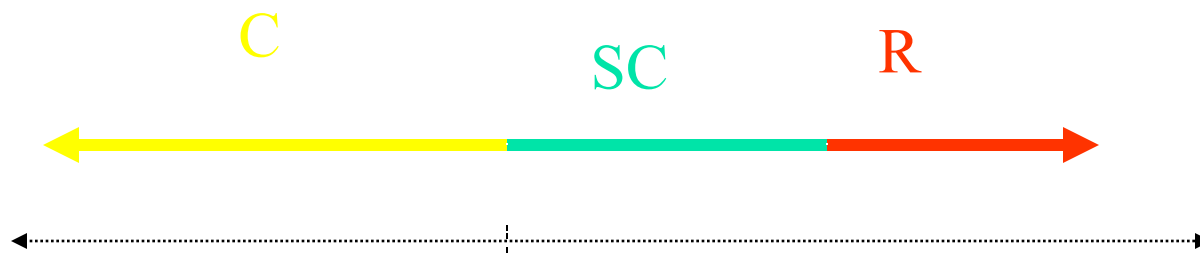
Proč testovat antimikrobní citlivost in vitro ?

- 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)

Hraniční koncentrace = „Breakpoints“ (BP)

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

		C	R
(ampicilin G-)	AMP10 μ g	≥ 14	< 14
(ampicilin enterokoky)	AMP 2 μ g	≥ 10	< 8





Výsledky testování a jejich interpretace

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)



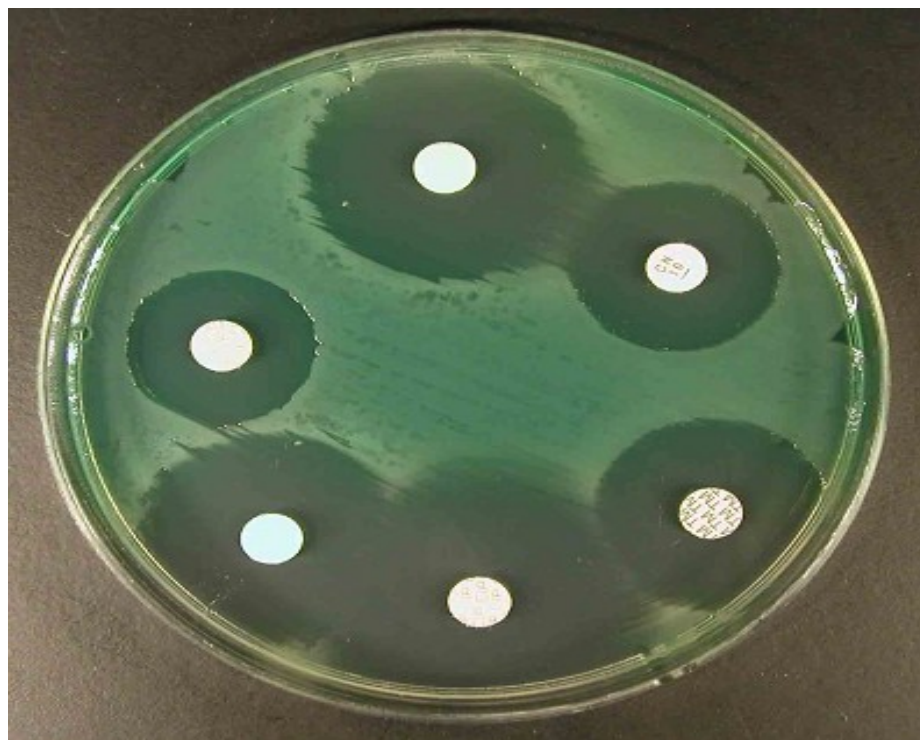
Hlavní zdroje pro vytváření BP

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

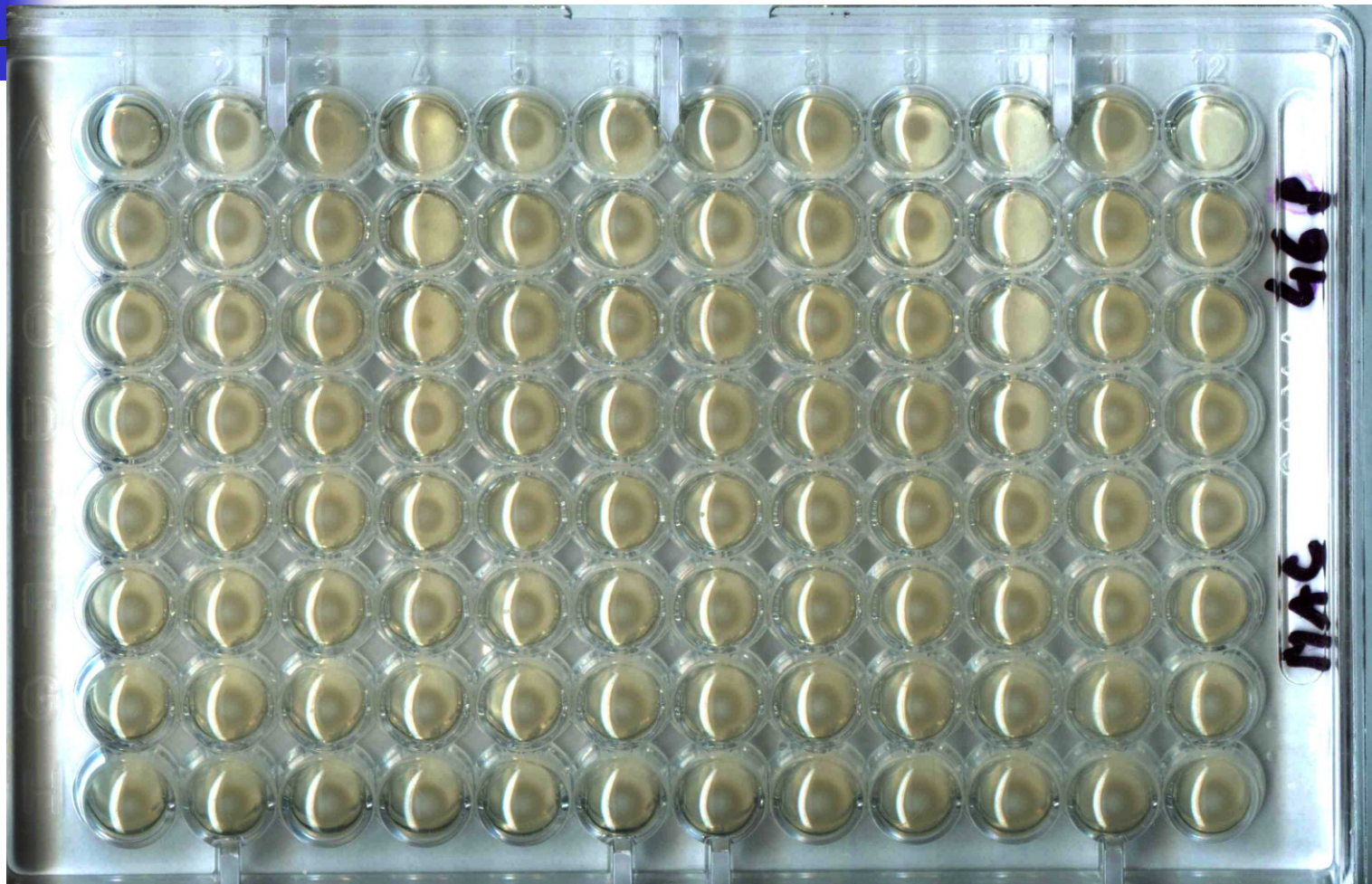
Farmakologické vlastnosti přípravku – **farmakologické BP**

Data o **klinické účinnosti**

Testování citlivosti k antibiotikům (disková difusní metoda)

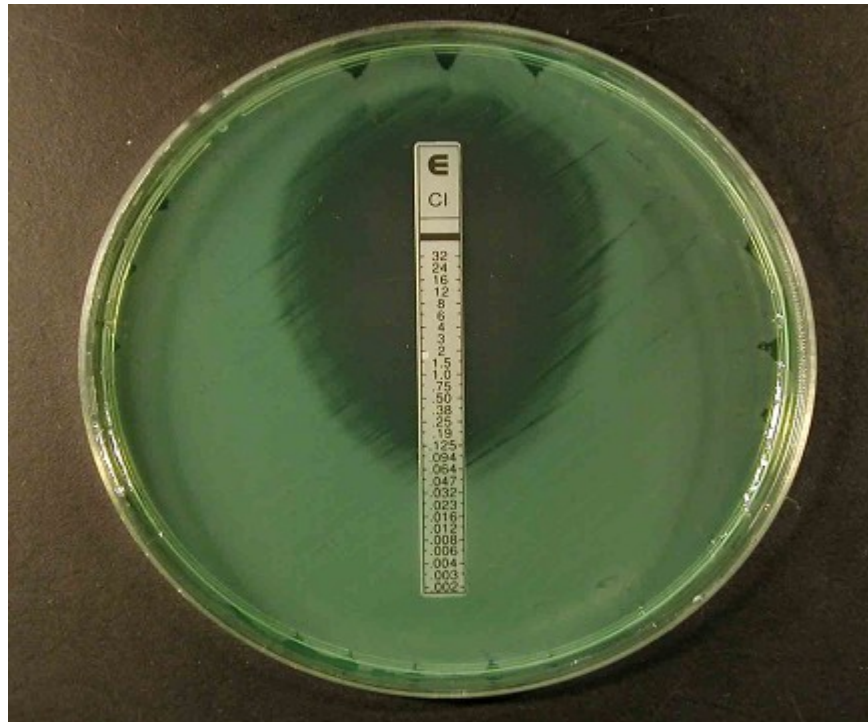


Testování citlivosti k antibiotikům diluční mikrometoda (MIC)



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?



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



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