Zásady antimikrobiální terapie

Filip Růžička

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Přednáška pro II. r. VL 2021

ATB základní

ATB první volby

ATB alternativní

ATB rezervní

Správná volba antimikrobiální látky

1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
2) Místo a charakter infekce
3) Stav pacienta
4) Bezpečnost ATB
5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Volba ATB ve vztahu k typu a citlivost mikroba

Empirická terapie - ? mikrob i jeho citlivost

→ typ infekce (očekávaný původce, znalost etiologie)

→ místo (komunitní x nozokomiální, cestovní anamnéza),

→ stav pacienta (věk, imunita)

→ aj….

Možno zahájit terapii širokospektrými ATB či kombinací pokrývající G+ i G- . (zvl. u možných polymikrobiálních infekcí)

Intervenční léčba – schéma postupného používání ATB

Získat odběr před zahájením léčby, je-li to možné!

Cílená terapie – výhodnější

znalost typu a citlivosti mikroba

Někdy lze předvídat citlivost na ATB dle druhu mikroba (SRPY)

Obvykle je nutno testovat citlivost (stanovení MIC a MBC)

Nejčastější metody testování citlivosti

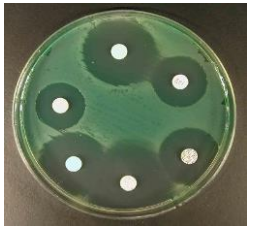
Kvalitativní

Disková difusní metoda

technická jednoduchost, cenová dostupnost, kontaminace

X

vyšší nároky na standardizaci, kvalitativní hodnocení (nezjistíme MIC)

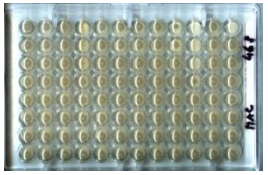


Kvantitativní:

Minimální inhibiční koncentrace - nejnižší koncentrace inhibující růst testovaného mikroba

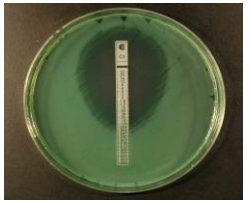
Minimální baktericidní koncentrace - nejnižší koncentrace schopná usmrtit 99,9 % příslušné bakteriální populace v daném inokulu

Diluční metody (agar, bujón)



Mikrodiluční mikrometody

Testy s gradientem ATB (např. E-test)



Výsledky testování a jejich interpretce

Hraniční koncentrace (breakpoint)

definované hodnoty koncentrací určující, odpovídá-li MIC daného kmene kategorii citlivý/rezistentní/hraničně citlivý (citlivost závislá na dávce)

Mikrobiologické BP - distribuce citlivosti (rezistence) pro daný bakteriální druh

Farmakologické BP - farmakologické vlastnosti přípravku

Klinický BP - klinická účinnost

Citlivý – kategorie přípravků použitelných pro léčbu; po splnění dalších kritérií -, bez prokazatelného mechanismu rezistence

!!! citlivost *in vitro* ne vždy koreluje s citlivostí *in vivo*

Hraniční citlivost (citlivost závislá na dávce) – riziko léčebného selhání, přítomen určitý stupeň přirozené nebo získané R → zvýšení dávkování

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

Kontrola účinnosti a bezpečnosti terapie

Klinická - sledování stavu pacienta (známky selhávání terapie, nežádoucí účinky aj.)

Laboratorní:

Monitorování plazmatických koncentrací – zejm. ATB s úzkým terapeutickým rozpětím

Minimální inhibiční koncentrace - nejnižší koncentrace inhibující růst testovaného mikroba

Minimální baktericidní koncentrace - nejnižší koncentrace schopná usmrtit 99,9 % příslušné bakteriální populace v daném inokulu

Diluční metody (agar, bujón)

Mikrodiluční mikrometody

Testy s gradientem ATB (např. E-test)

Kontrola účinnosti a bezpečnosti ATB terapie

Klinická - sledování stavu pacienta (známky selhávání terapie, nežádoucí účinky aj.)

Laboratorní:

Biochemické markery - CRP aj.

Monitorování plazmatických koncentrací + interpretace (imunochromatografie, HPLC, MS) – zejm. u ATB s úzkým rozpětím terapeutických koncentrací (VAN, AMG), interindividuální variabilita farmakokinetiky

Kontrola dávkování a efektivity terapie (citlivost závislá na dávce)

Kontrola NÚ - rizikoví pacienti (děti)

Kultivační vyšetření + vyšetření citlivosti

Správná volba antimikrobiální látky

1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
2) Místo a charakter infekce
3) Stav pacienta
4) Bezpečnost ATB
5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Místo a charakter infekce

Závažné infekce – baktericidní ATB

Průnik ATB do místa infekce - bariéry

Vazba na plazmatické bílkoviny (↓ průnik endotelem kap.)

Liposolubilita – průnik přes bariéry (hemato-encefal. bariéra)
i do buněk (intracelulární infekce)

Velikost molekuly - Nízkomolekulární – větší přestup

Způsob vylučování ATB

Biofilmové infekce

Přítomnost ložiska

Intra / extracelulární patogeny

Správná volba antimikrobiální látky

1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
2) Místo a charakter infekce
3) Stav pacienta
4) Bezpečnost ATB
5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Vliv stavu pacienta na volbu ATB terapie

Imunitní systém: podílí se na eliminaci infekčního organismu (zejména u bakteriostatických ATB)

Imunosuprese → baktericidních ATB, vyšší dávkování, delší doba léčby

Renální či jaterní dysfunkce - kumulace ATB

Špatná perfuse: diabetici - ↓ cirkulace DK - ↓ ATB - obtížná léčba bérc. vředů

Věk: novorozenci (↓ ren. a hep.eliminace) – ↑citlivost na tox. účinky (CMP, SAM)

do 8 let – ne tetracykliny (růst kostí, zuby).

Těhotenství a laktace: !!! ATB prostupující placentou a do mléka

Ochota spolupracovat (Compliance)

Snášenlivost (alergie aj.)

Správná volba antimikrobiální látky

1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
2) Místo a charakter infekce
3) Pacient
4) Bezpečnost ATB
5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Hypersenzitivita (Alergické reakce)

Pestré klinické projevy (urtika, kožní exantémy, kontaktní dermatitis, léková horečka, cévní projevy, Quinckeho edém, sérová nemoc, **anafylaktický šok**).

Biologické účinky antibiotik

Vliv na přirozenou bakteriální mikroflóru

Širokospektrá antibiotika, příp. ATB účinná na anaeroby

→ **superinfekce** (kandidy, pseudomonády, MRSA, *C. difficile* - pseudomembr. colitis aj.)

→ **dysmikrobie** GIT (dyspepsie, hypovitaminóza k), vagina, DÚ

Přímá toxicita

Lokální dráždění - bolestivá aplikace - i.m., tromboflebitis - i.v., GIT potíže - p.o.

Nefrotoxicita - selhání ledvin

(aminoglykosidy, petidy, glykopeptidy)

Hepatotoxicita

(oxa., kotrimoxazol, makrolidy,rifa., tetracykl., nitrofurantoin)

Hematotoxické účinky - poškození krvetvorby (aplastická anémie, agranulocytóza), hemolytické anémie (CMP)

Ototoxicita (aminoglykosidy)

**Neurotoxicita - ** neuromuskulární blokáda či neuropatie

(vysoké dávky PNC, glykopeptidy, peptidy, nitrofurantoin)

Porucha kostního a zubního vývoje (tetracykliny)

aj.

Teratogenní účinky

Správná volba antimikrobiální látky

1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
2) Místo a charakter infekce
3) Stav pacienta
4) Bezpečnost ATB
5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Doba léčby

jednorázová (kapavka)

7-14 dní-bežné infekce (DC, UG)

dlhodobá (až měsíce)– TBC, IE, abscesy, granulomy, osteomyelitidy, komplikované inf….

Velikost dávky a cesta podání

Racionální dávkování je založeno zejména na

Farmakodynamice (vztah koncentrace k antimikrobiálnímu účinku)

Farmakokinetice (absorpce, distribuce, eliminace)

Koncentračně/časově-dependentním účinku

Post-ATB efektu

Způsob podání

p.o. - mírnější infekce, nehospitalizovaní,
socio-ekonomické faktory

Parenterálně – látky špatně vstřebatelné z GIT, léčba
závažných infekcí

razantní začátek **i.v.** → potom přechod na p.o., i.m., aj.

Režim OPAT (Outpatient **P**arenteral **A**ntimicrobial **T**herapy)

Lokální - ↑ koncentrace, možnost použít i tox. ATB
rány, kůže, selektivní dekolonizace GIT ….

Princip deeskalace

Kombinace ATB

Jen ve vybraných případech
(monoterapie je mnohdy racionálnější)

Rozšíření spektra ATB terapie (často u empirické terapie či smíšených infekcích)

- zasažené mikroby
- kompartmenty dosažitelné ATB
- stav mikrobiální populace (rostoucí a klidová stadia)

Prevence vzniku rezistence

Zvýšení účinku (synergie)

sekvenční blokáda - současná inhibice po sobě jdoucích metabolických pochodů (kotrimoxazol, β-laktamáz + VAN)
inhibice enzymatické inaktivace (inhibitory β-laktamáz)
zvýšení průniku antibiotika do bakterie (β-laktam +AMG)

Duální účinek – likvidace bakterií + zabránit produkci toxinů

Vhodné a osvědčené kombinace

Synt. buněčné stěny (β-laktamy) + cidní účinek na metabolismus (aminoglykosidy)

Synt. buěčné stěny (β-laktamy) + účinek na buněčnou membránu (polypeptidy)

Synt. buněčné stěny (β-laktamy) + DNA replikace (chinolony)

Zásah na různých místech metabolismu (linkosamidy + aminoglykosidy)

Zásah na různých místech syntézy buněčné stěny (β-laktamy + glykopeptidy)

!!! Nevhodné kombinace

Bakteriostatická + cidní poškozující buň. stěnu (β-laktamy)

Antibiotika které silně indukují β-laktamázy (imipenem / cefoxitin /, ampicilin)

Antibiotika které zasahující na stejném místě (makrolidy / linkosamidy /, CMP)

Kombinace toxických preparátů (aminoglykosidy / glykopeptidy / polypeptidy)

Profylaktické podávání ATB

pouze tam, kde přínos je větší než - riziko vzniku rezistence či superinfekce

Prevence streptokokové infekce u pac. s revmatickou srdeční chorobou

Rizikoví pacienti s implantátem (chlopeň) – redukce bakteriémie např. při. extrakci zubu

Prevence TBC, antrax aj., kteří se s inf. agens setkali

Léčba před některými chirurgickými zákroky (např. GIT, náhrada kloubu, UG)

„Antibiotická politika“ a ATB střediska

ATB střediska - zřizována při velkých nemocnicích.

Brání nadužívání ATB a zneužívání širokospektrých antibiotik (↓ selekčního tlaku – ↓ rezistence)

„Volná“ ATB - lékaři předepisují volně

„Vázaná“ ATB - nutno schvalovat ATB střediskem

Poradenská činnost

Monitorování rezistencí