

Antibiotika - obecná část

pregraduální výuka farmakologie - 2. LF UK

Vlastimil Jindrák

Oddělení klinické mikrobiologie a antibiotická stanice
Nemocnice Na Homolce, Praha

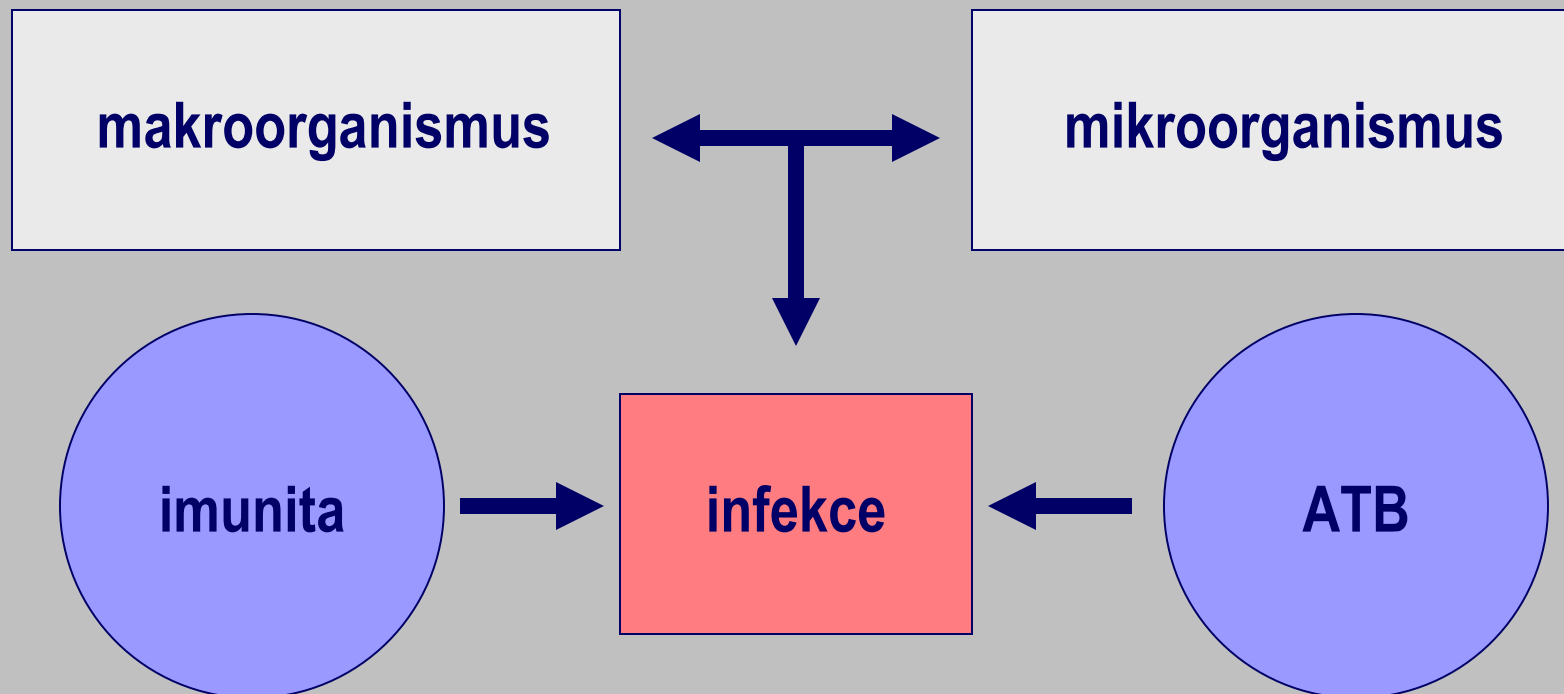


Antibiotika - antimikrobiální látky

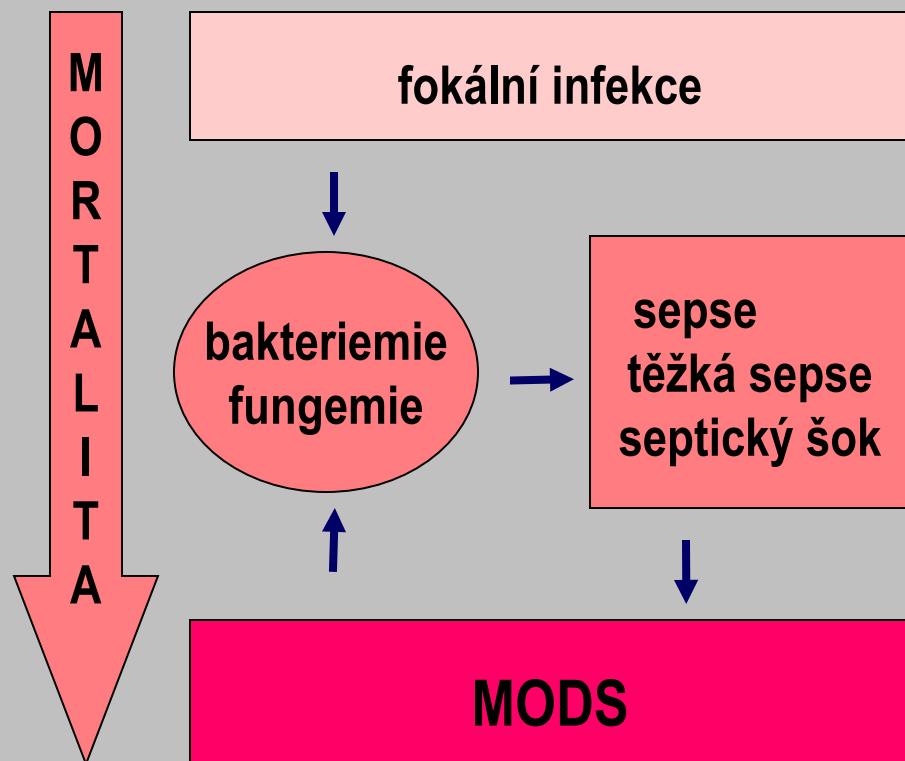


- antibakteriální léky
- antimykotické léky
- antivirové léky
- antiparazitární léky

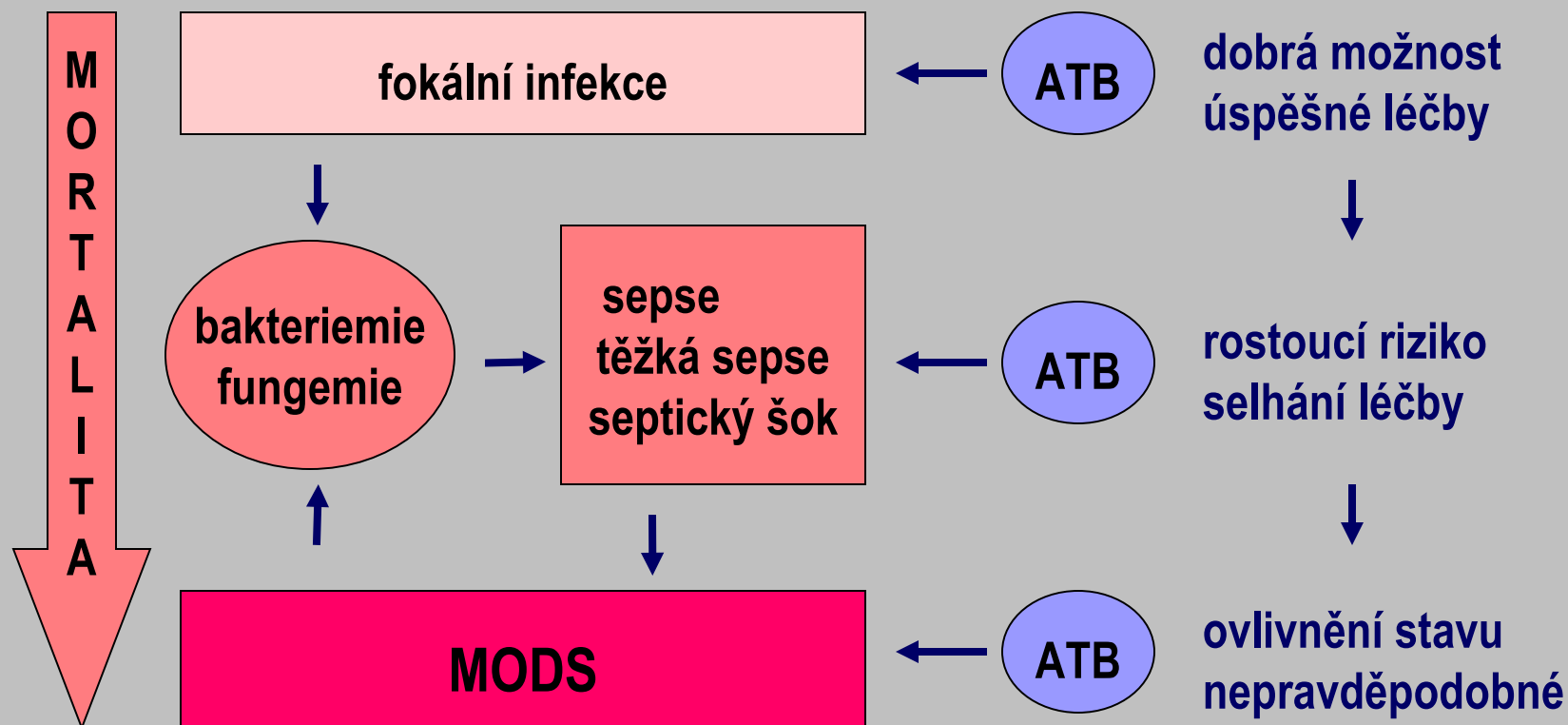
Úloha antibiotik v ovlivnění infekčního procesu



Možnosti antibiotik v ovlivnění infekčního procesu



Možnosti antibiotik v ovlivnění infekčního procesu



- **Antimikrobiální účinnost antibiotik**
- Farmakokinetika antibiotik
- Farmakodynamika a dávkování antibiotik
- Klinické použití antibiotik
- Klinická a epidemiologická bezpečnost používání antibiotik
- Antibiotická politika

Antimikrobiální a klinická účinnost antibiotik

- **antimikrobiální účinnost**
 - účinnost *in vitro*, charakterizovaná hodnotami MIC a MBC
- **klinická účinnost**
 - účinnost *in vivo*, charakterizovaná **pozitivním ovlivněním klinických příznaků infekčního procesu** (ovlivnění trvání a intenzity příznaků, ovlivnění prognosy infekčního onemocnění)
 - **mimořádně složitý parametr ovlivňovaný řadou souběžných faktorů** (dostupnost účinné koncentrace antibiotika v místě infekce, virulence původce, infekční dávka, stav obranyschopnosti hostitele, lokalizace patogenního působení, přítomnost cizích těles, ...)
 - **samoúdržavné versus závažné (život ohrožující) infekce**

Hodnocení účinnosti antibiotické léčby

- **klinické vyléčení infekce**
 - odeznění klinických příznaků
- **mikrobiologické vyléčení infekce**
 - úplná eliminace původce (eradikace)

Antimikrobiální účinnost antibiotik

MIC a MBC



- **MIC - minimální inhibiční koncentrace**
 - nejnižší koncentrace, která zastavuje množení daného mikroorganismu
- **MBC - minimální baktericidní koncentrace**
 - nejnižší koncentrace, která usmrcuje daný mikroorganismus

Minimální inhibiční a baktericidní koncentrace

- 128
- 64
- 32
- 16
- 8
- 4
- 2
- 1
- 0.5
- 0.25
- 0.125
- 0.06

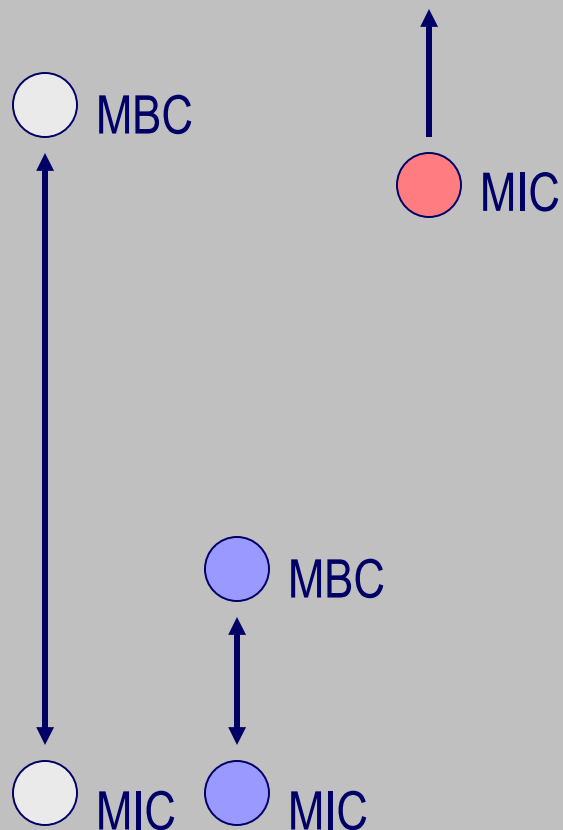
**stanovení MIC (MBC) v geometrické řadě
ředění daného antibiotika**

**první ředění, ve kterém nebyl zjištěn růst,
znamená hodnotu MIC (MBC)**

Antimikrobiální účinnost antibiotik

baktericidní a bakteriostatický účinek

- 128
- 64
- 32
- 16
- 8
- 4
- 2
- 1
- 0.5
- 0.25
- 0.125
- 0.06



- bakterio**st**áza
- baktericidie
- neúčinnost

Hlavní mechanismy účinku antibiotik

- **inhibice syntézy buněčné stěny**
 - betalaktamová antibiotika, glykopeptidy, ...
- **inhibice proteosyntézy**
 - aminoglykosidy, makrolidy, linkosamidy, tetracykliny,...
- **účinek na mikrobiální DNA (inhibice DNA gyrázy)**
 - chinolony,...
- **inhibice metabolismu kyseliny listové**
 - sulfonamidy

Citlivost a rezistence k antibiotikům

mikrobiologická definice rezistence



- přítomnost molekulárně biologického, geneticky kódovaného mechanismu, který snižuje (normální) antimikrobiální účinnost daného antibiotika (enzymatickou inaktivací, změnou cílové struktury, zábranou průniku k cílovým strukturám, aktivním vyvrhováním z mikrobiální buňky, ...)

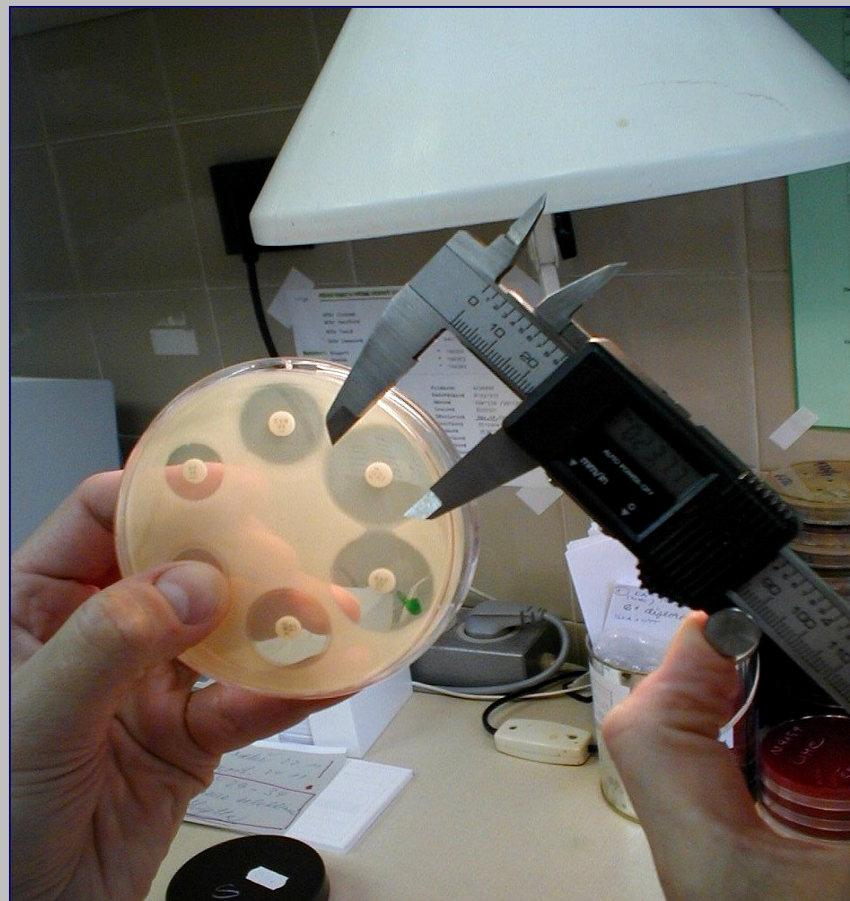
Citlivost a rezistence k antibiotikům

klinická definice rezistence



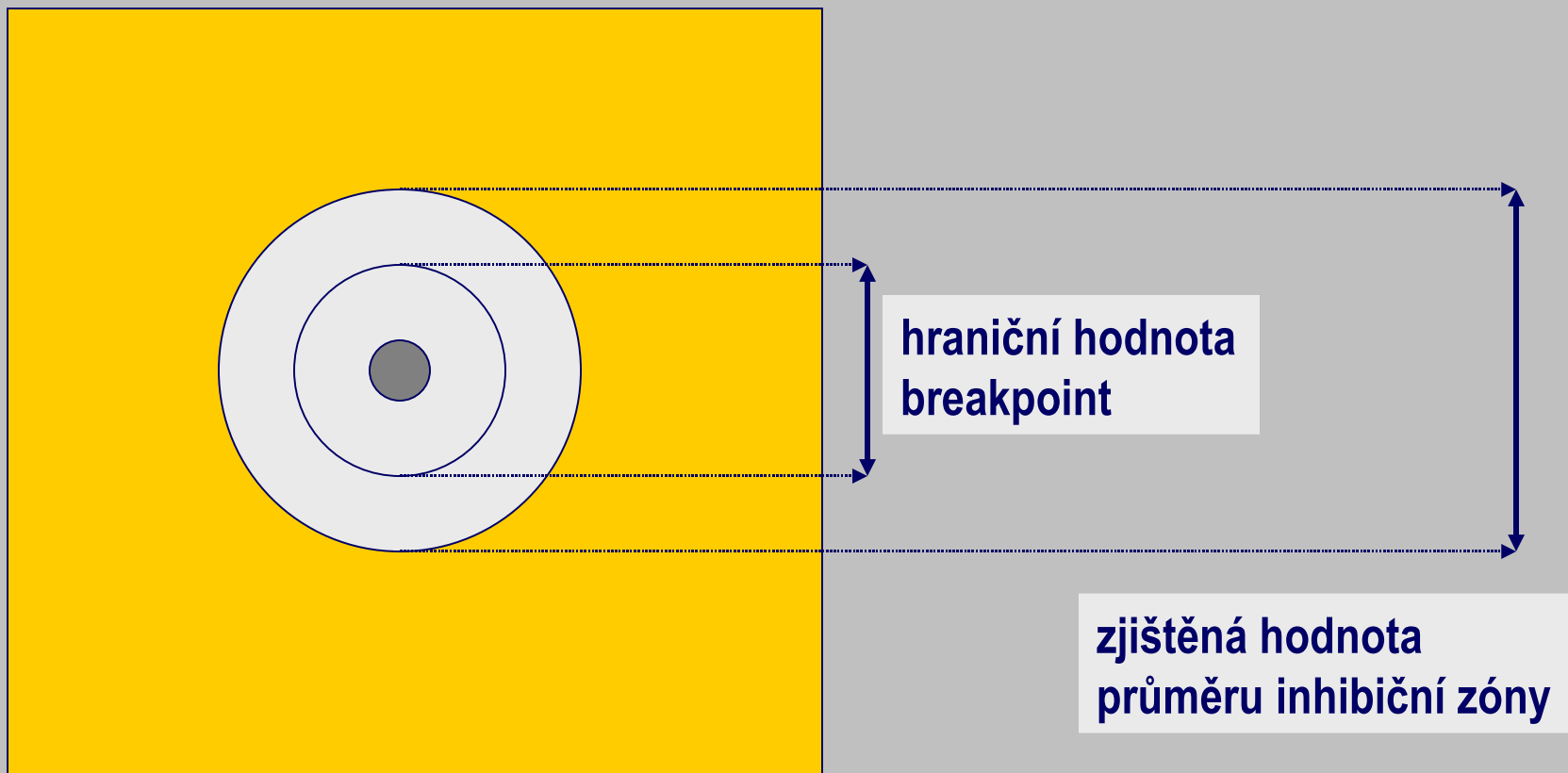
- klinické selhání léčby terapeuticky dosažitelným dávkováním antibiotika

Vyšetření citlivosti k antibiotikům

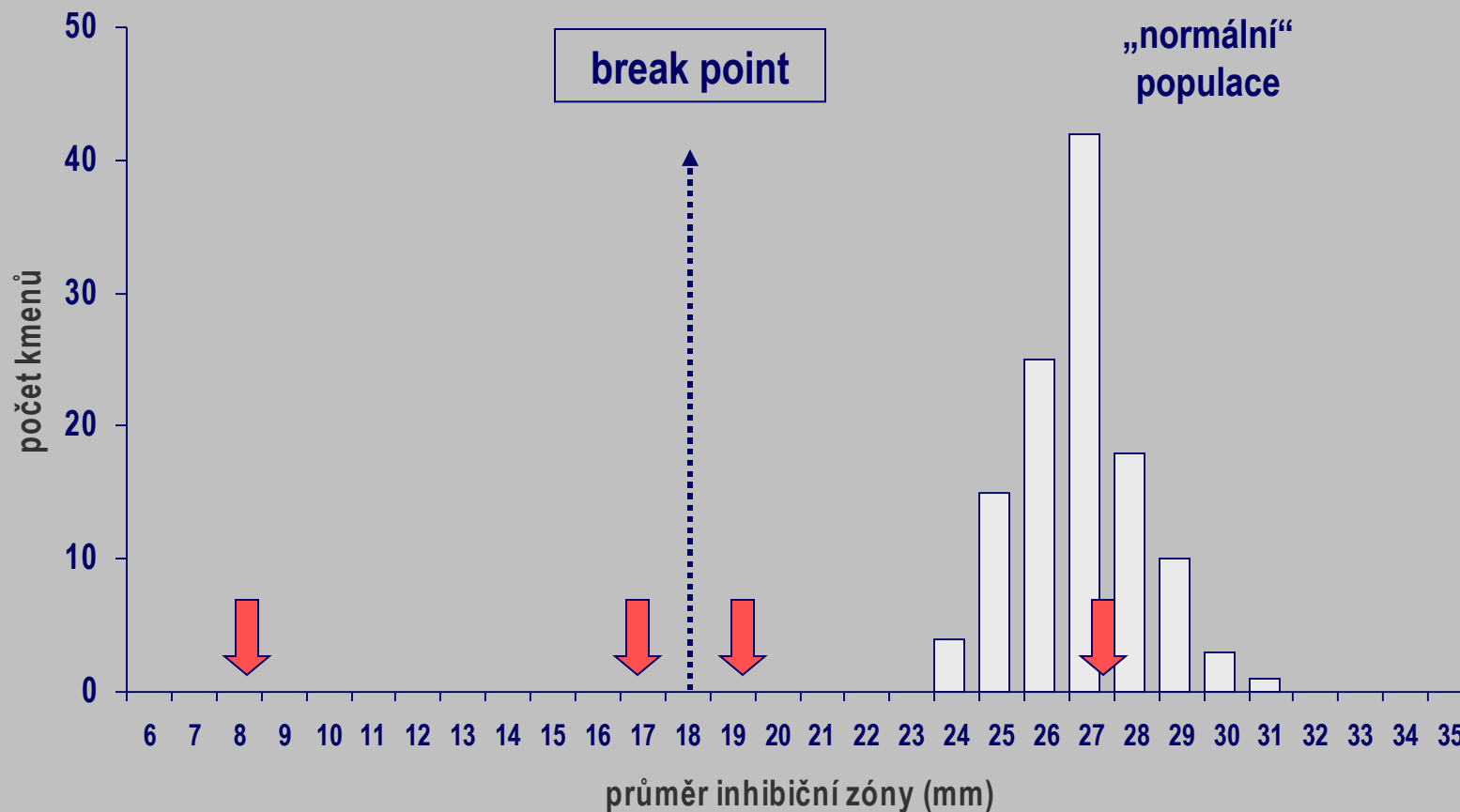


Vyšetření citlivosti k antibiotikům

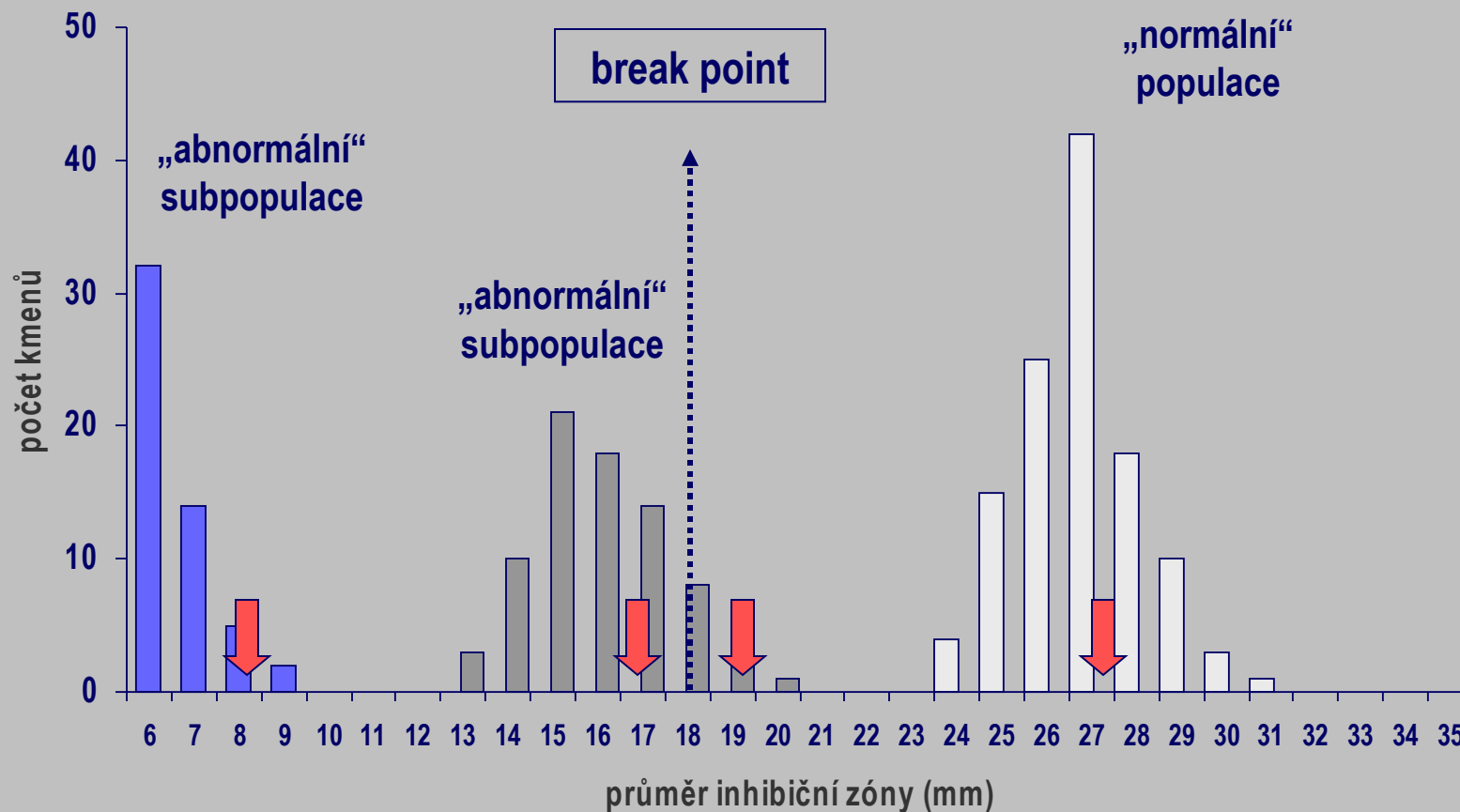
hodnotící kritéria - breakpointy



Hodnocení výsledků testů citlivosti - breakpointy



Hodnocení výsledků testů citlivosti - breakpointy



Hodnocení výsledků testů citlivosti

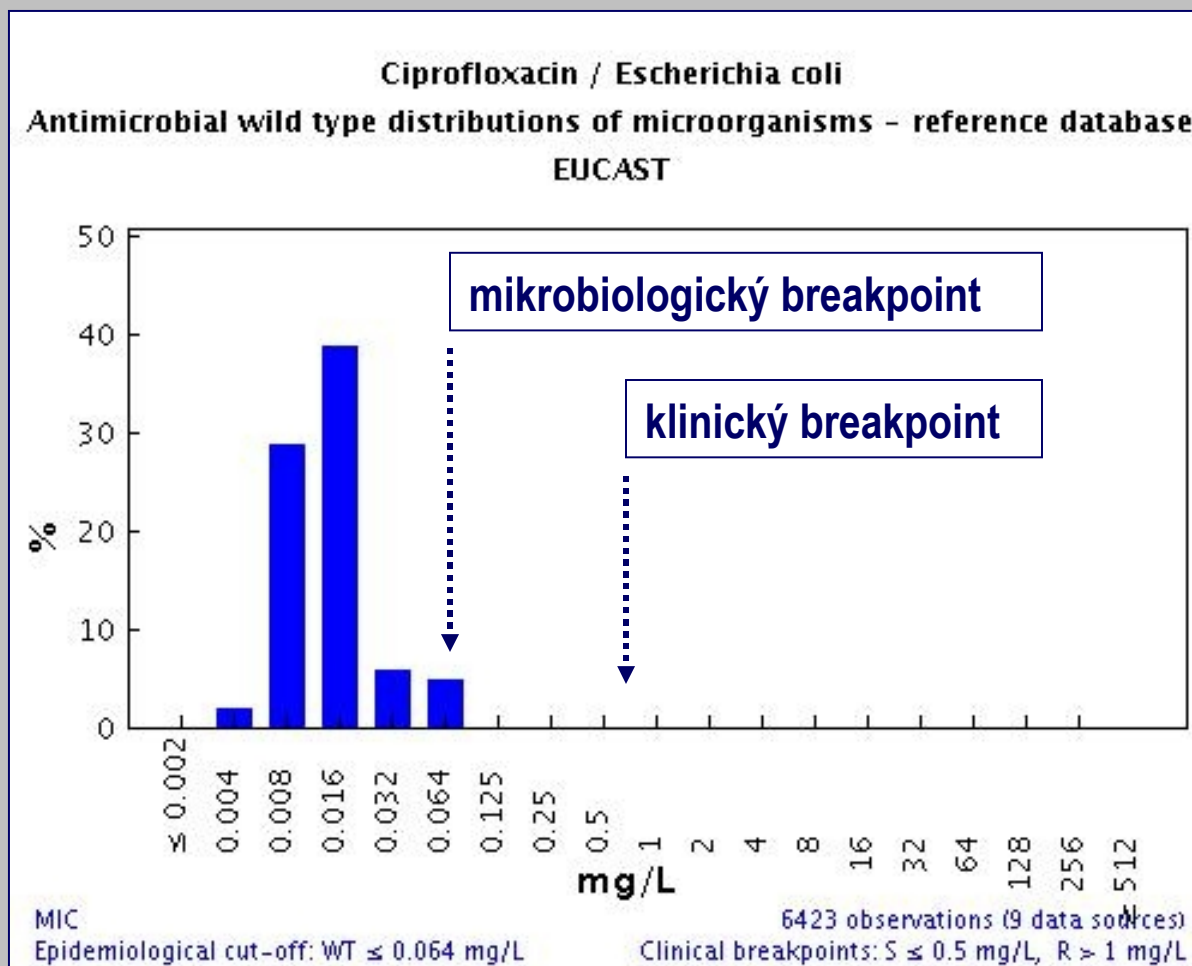
klinické a mikrobiologické breakpointy



- mikrobiologický breakpoint (epidemiological cutt-off values) je odvozen od distribuce kvantitativních výsledků fenotypového testu citlivosti kmenů s normálním fenotypem (wild type), má objektivní a neměnný charakter
- klinický breakpoint je stanoven dohodou a může být měněn, pokud existují pro tuto změnu legitimní okolnosti

EUCAST na internetu: www.escmid.org

EUCAST – distribuce MIC u normální populace *Escherichia coli* a ciprofloxacin



Klinické (farmakodynamické) breakpointy

Streptococcus pneumoniae – citlivost k penicilinu



- BP pro citlivé kmeny (normální populace): 0,06 mg/l
- BP pro intermediárně citlivé kmeny: 0,12 - 1,0 mg/l
0,12 mg/l predikční hodnota pro meningitidu
- BP pro vysoce rezistentní kmeny: 2,0 mg/l
2,0 mg/l predikční hodnota pro respirační infekce a bakteriemii
(vysoko dávkované peniciliny)

- Antimikrobiální účinnost antibiotik
- **Farmakokinetika antibiotik**
- Farmakodynamika a dávkování antibiotik
- Klinické použití antibiotik
- Klinická a epidemiologická bezpečnost používání antibiotik
- Antibiotická politika

Farmakokinetika antibiotik

- farmakokinetické parametry určují dostupnost účinné látky v místě probíhající infekce
- farmakokinetické vlastnosti daného antibiotika určují jeho způsob aplikace a dávkování v příslušné indikaci:
 - cesta podání
 - jednotlivá dávka
 - dávkovací interval
 - délka podávání

Základní farmakokinetické parametry antibiotik



- biologická dostupnost F (%)
- maximální plazmatická koncentrace C_{\max} (mg/l)
- vazba na plazmatické bílkoviny fb (%)
- distribuční objem V_d (l/kg)
- clearance celková CL (ml/min/kg)
- clearance non-renální CL_{nr} (%)
- biologický poločas $t_{1/2}$ (h)
- průnik do tělesných tekutin a tkání
- intrace do buněk

Farmakokinetika antibiotik

biologická dostupnost



- určuje podíl z extravaskulárně podaného léčiva (%), který se vstřebá a dosáhne systémového krevního oběhu
- i.v. podání absolutní biologická dostupnost (100%)
- jiné cesty podání <100%

Farmakokinetika antibiotik

vazba na plazmatické bílkoviny



- pouze volná, na bílkoviny nevázaná frakce antibiotika je farmakologicky účinná

Farmakokinetika antibiotik

distribuční objem



- **pojem určený vztahem mezi podanou dávkou farmaka a jeho koncentrací v krvi**
- jeho hodnota určuje potřebu podání nárazové dávky antibiotika při zahájení léčby

Farmakokinetika antibiotik

clearance



- **pojem určený vztahem mezi rychlostí eliminace farmaka a jeho koncentrací v krvi**
- kvantitativně vyjadřuje schopnost organismu eliminovat léčiva
- její hodnota určuje koncentraci farmaka v krvi, resp. velikost účinku
- při opakovaném (intermitentním) podávání clearance určuje velikost udržovací dávky

Farmakokinetika antibiotik

biologický poločas



- určuje dobu, za kterou poklesne množství farmaka v organismu (resp. v krvi) na polovinu
- po jednorázovém podání určuje trvání účinku
- při opakovaném podávání umožňuje odhad doby nezbytné k dosažení ustáleného stavu a délku dávkovacího intervalu

Farmakokinetika antibiotik

průnik do tělesných tekutin a tkání



- **podíl z dosažené sérové koncentrace pronikající do tělesných tekutin a tkání v procentech**
- moč, žluč, mozkomíšní mok, bronchiální sekret, mateřské mléko, kloubní tekutina, nitrooční tekutina, patologické tekutiny (výpotky), ...
- kosti, plíce, tonsily, patologické útvary (abscesy a empyémy), transplacentární průnik, ...

Farmakokinetika antibiotik

intrace do buněk



- nitrobuněčný průnik antibiotika určuje účinnost léčby u infekcí vyvolávaných intracelulárně lokalizovanými původci

- Antimikrobiální účinnost antibiotik
- Farmakokinetika antibiotik
- **Farmakodynamika a dávkování antibiotik**
- Klinické použití antibiotik
- Klinická a epidemiologická bezpečnost používání antibiotik
- Antibiotická politika

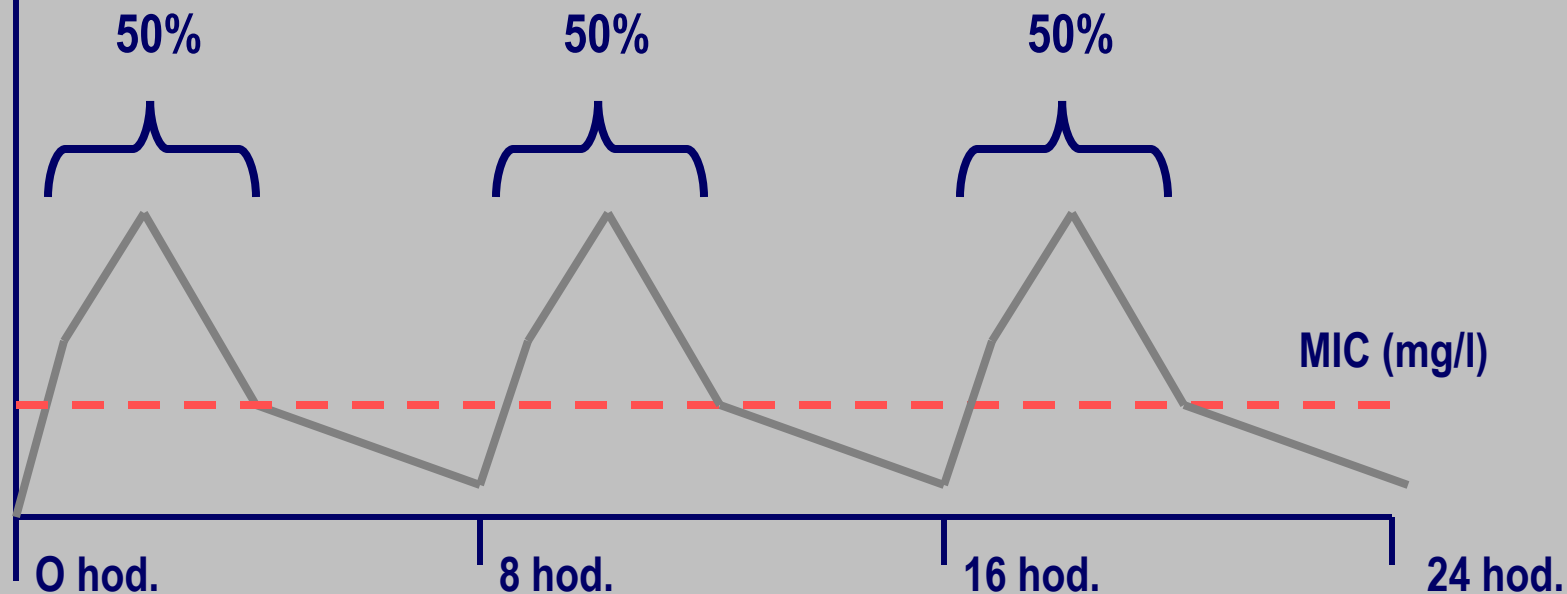
- Farmakodynamika popisuje nástup a velikost účinku antibiotika ve vztahu ke koncentracím dosaženým v tělesných tekutinách a tkáních
- účinek závislý na čase
- účinek závislý na koncentraci

Účinek závislý na čase

betalaktamy

koncentrace (mg/l)

koncentrace nad MIC po dobu 40 až 50%
dávkovacího intervalu



Klinický příklad:

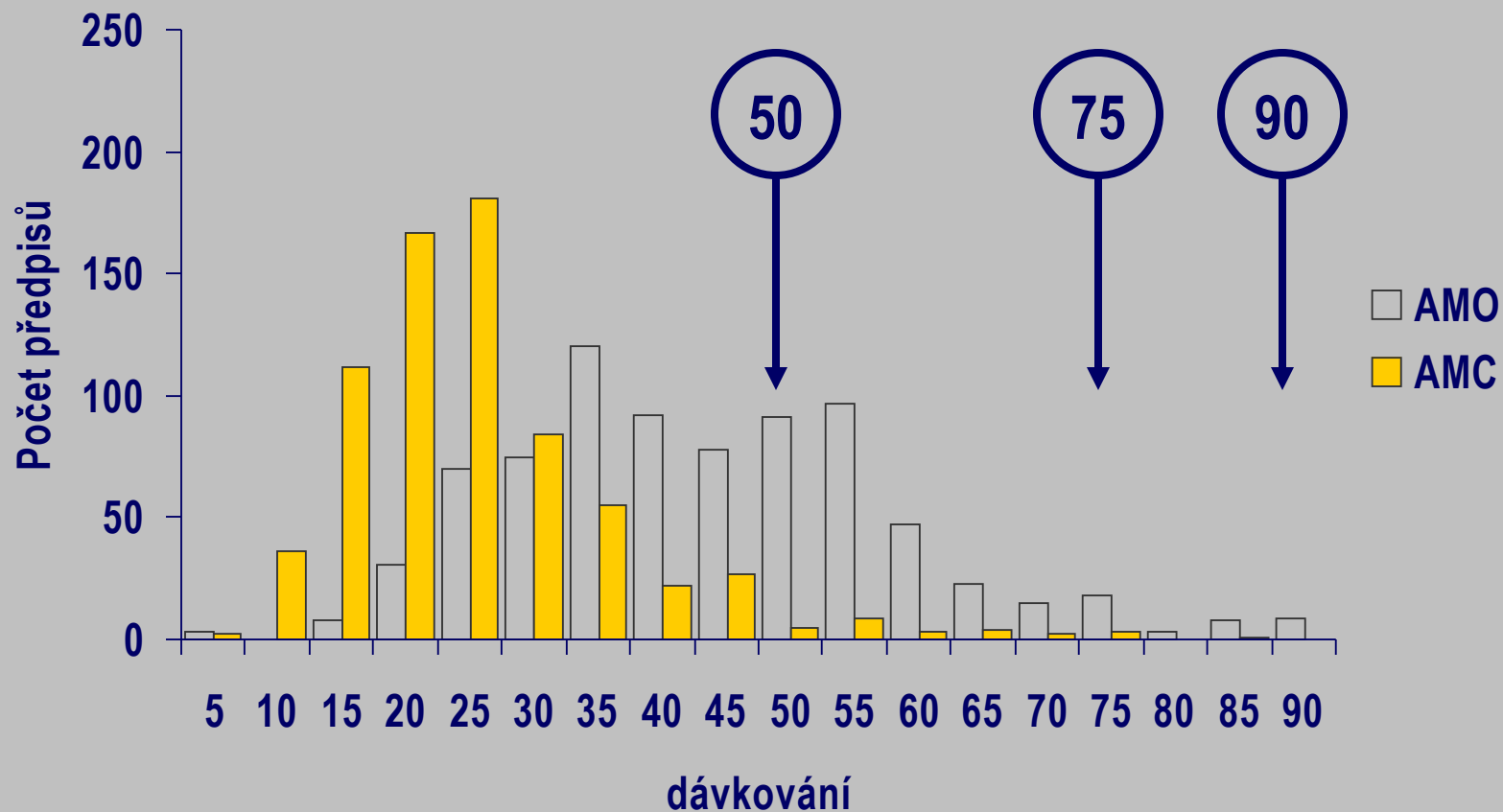
streptokoková tonsilofaryngitida



- **dávkování penicilinu v osmihodinovém intervalu po 10 dnů zajišťuje bezpečnou léčbu akutní tonsilofaryngitidy, včetně prevence postinfekčních komplikací**
- jednotlivá dávka pro dospělého 750mg
- dávkovací interval 8 hodin
- délka léčby 10 dnů

Dávkování amoxicilinu u dětí s respirační infekcí

amoxicilin (AMO), amoxicilin klavulanát (AMC) - mg/kg/den

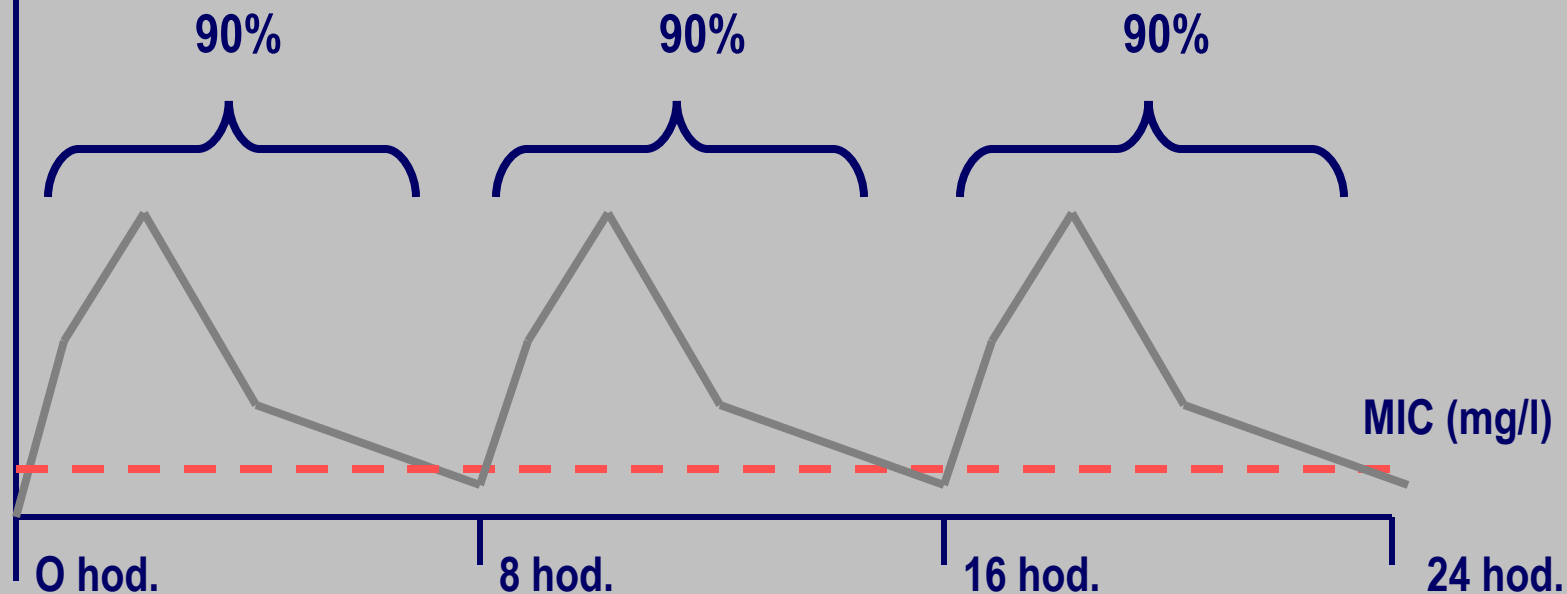


Účinek závislý na čase

betalaktamy

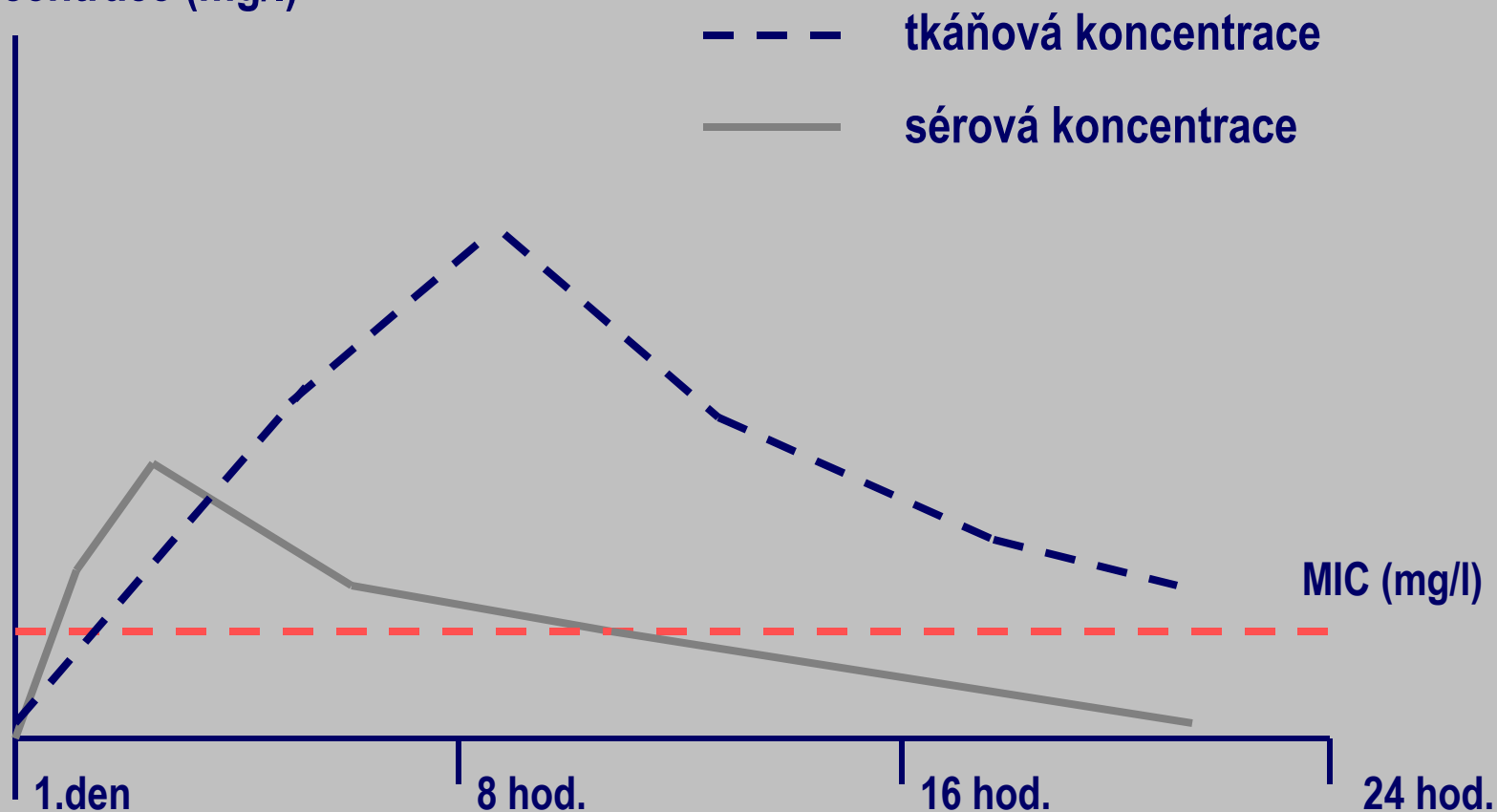
koncentrace (mg/l)

koncentrace nad MIC po dobu 40 až 50%
dávkovacího intervalu



Účinek závislý na čase s kumulací ve tkáních makrolidy

koncentrace (mg/l)



Klinický příklad:

streptokoková tonsilofaryngitida

- třídní léčba azitromycinem v dávkování po 24 hodinách je klinicky srovnatelná s desetidenní terapií penicilinem
- jednotlivá dávka pro dospělého 500mg
- dávkovací interval 24 hodin
- délka léčby 3 dny
- eradikace původce je nižší než u penicilinu
- dlouhodobě přetrvávající subinhibiční koncentrace jsou rizikové pro selekci rezistence

Klinický příklad:

strategie úvodní léčby těžké komunitní pneumonie

- rychlý baktericidní účinek na invazivního původce v extracelulární a systémové lokalizaci (pneumokoky)

betalaktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny)

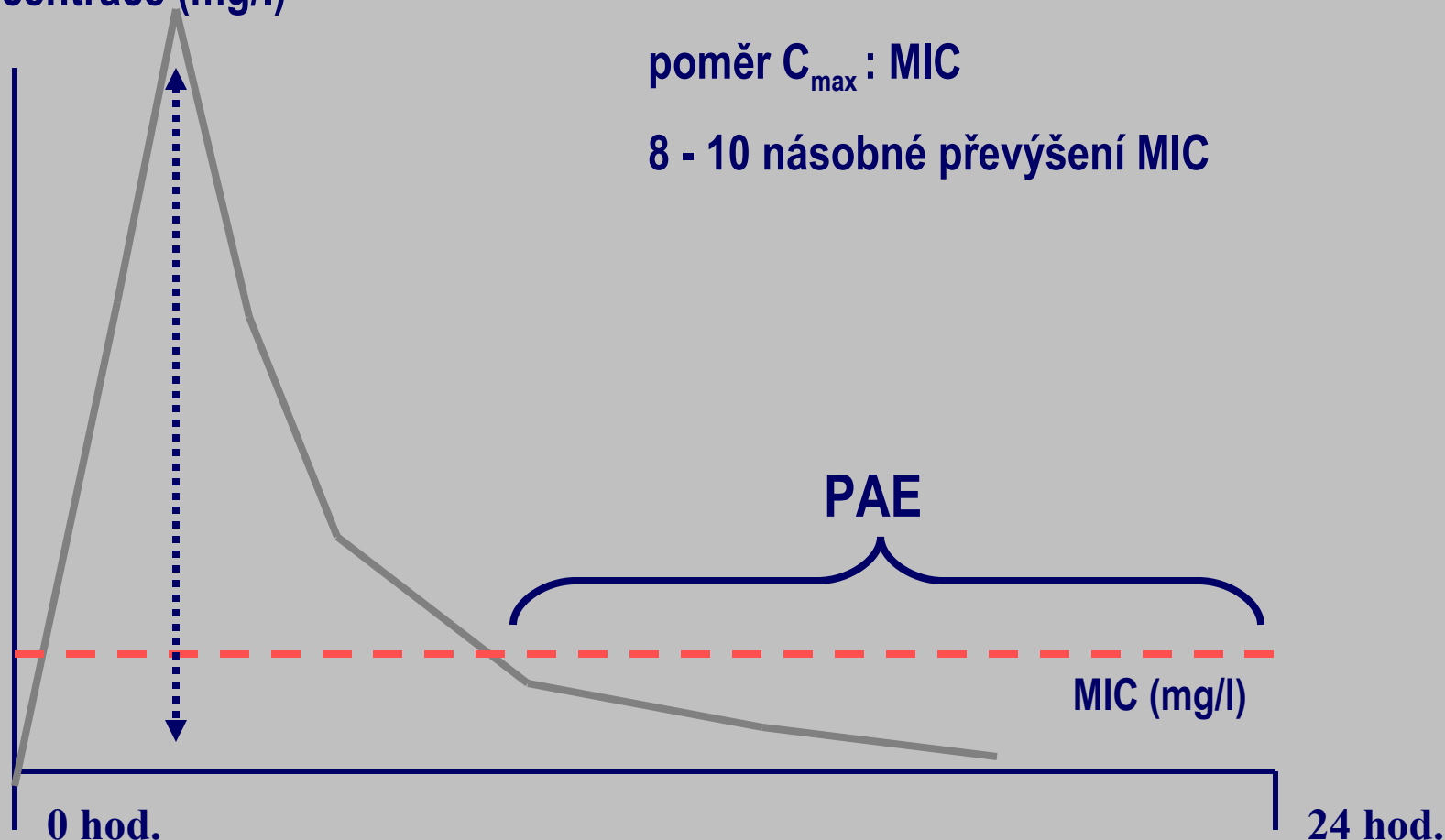
- účinek na intracelulární původce (legionely, chlamydie)
- účinek na původce bez buněčné stěny (mykoplasmata)

makrolidy

Účinek závislý na koncentraci

aminoglykosidy

koncentrace (mg/l)



Klinický příklad:

akutní pyelonefritida s urosepsí vyvolaná E.coli

- desetidenní léčba parenterálním cefotaximem v dávce 1g každých 8 hodin
- kombinovaná léčba gentamicinem podávaným jednou denně 2 až 3 dny k eliminaci původce z krve

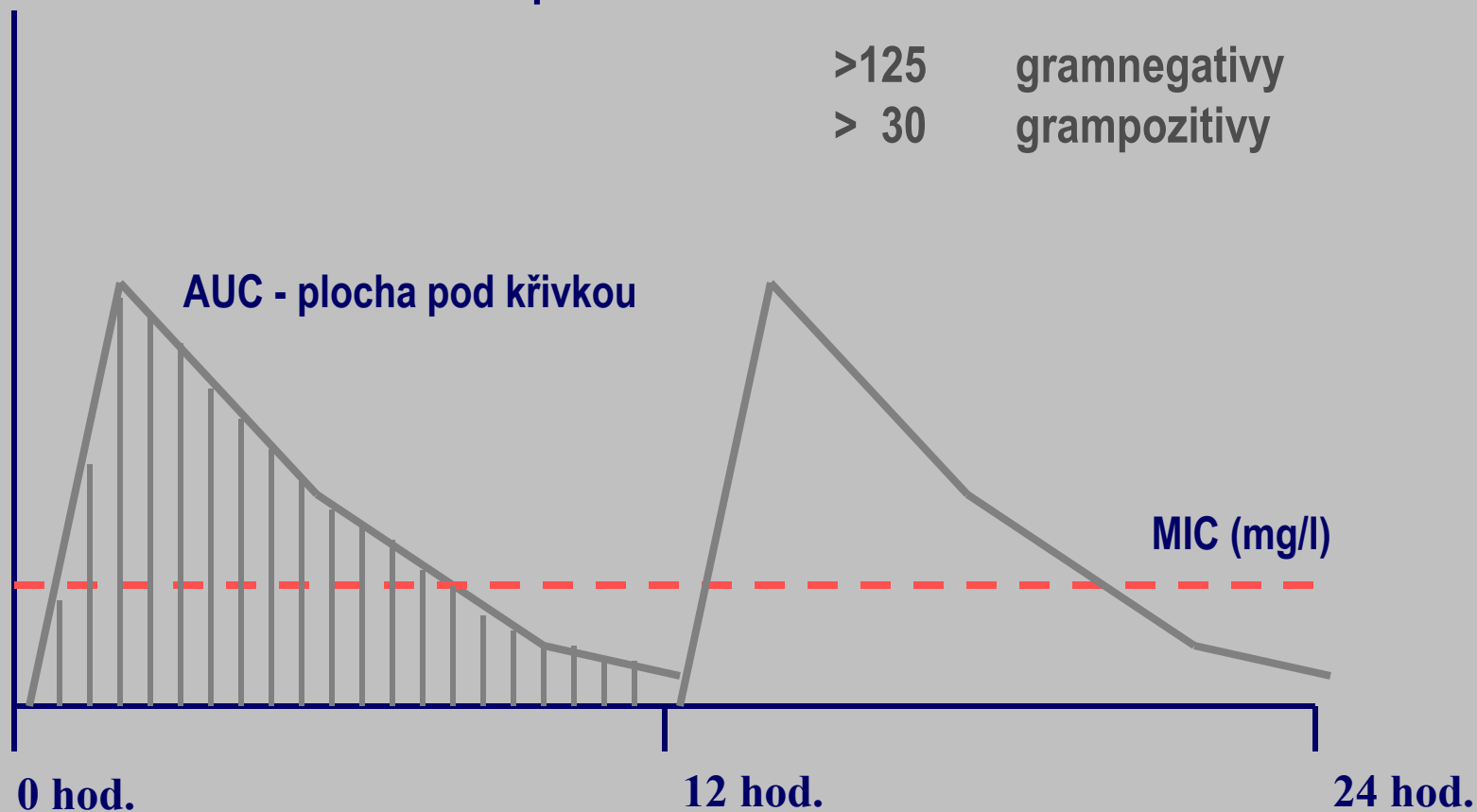
	jedn. dávka	interval	délka léčby
• CTX	1g	8 hod.	10 dnů
• GEN	320mg	24 hod.	2 dny

Účinek závislý na koncentraci chinolony

koncentrace (mg/l)

poměr AUC : MIC

>125 gramnegativy
> 30 grampozitivny



- Antimikrobiální účinnost antibiotik
- Farmakokinetika antibiotik
- Farmakodynamika a dávkování antibiotik
- **Klinické použití antibiotik**
- Klinická a epidemiologická bezpečnost používání antibiotik
- Antibiotická politika

Klinické použití antibiotik



- terapeutické indikace
- profylaktické indikace

Klinické použití antibiotik

terapeutické indikace



- **běžné (samoúzdavné) infekce**
- **závažné (život ohrožující) infekce**
- **použití antibiotik u zvláštních skupin pacientů**
 - kriticky nemocní vyžadující intenzivní péči
 - neutropeničtí nemocní
 - nemocní po transplantacích
 - nedonošenci
 - těhotné a kojící ženy

Klinické použití antibiotik

přístupy k indikaci antibiotické léčby



- empirická léčba
- úvodní léčba
- cílená léčba

- deeskalační princip (step-down therapy)
- komunitní versus nozokomiální infekce
- guidelines pro antibiotickou léčbu

Klinické použití antibiotik

profylaktické indikace



- **profylaxe v chirurgii**
- **profylaxe infekční endokarditidy**
- **profylaxe meningokokového invazivního onemocnění**
- **prevence cestovních průjmů**
- **profylaxe u nemocných s imunodeficitem**
 - **transplantace** (Pneumocystis, HSV, CMV, kandidy)
 - **neutropenie** (bakteriální a mykotické infekce)
 - **asplenie** (pneumokokové infekce)
 - **HIV infekce** (Pneumocystis, Toxoplasma, atyp. mykobakterie, neonatální přenos)

Antimikrobiální profylaxe v chirurgii

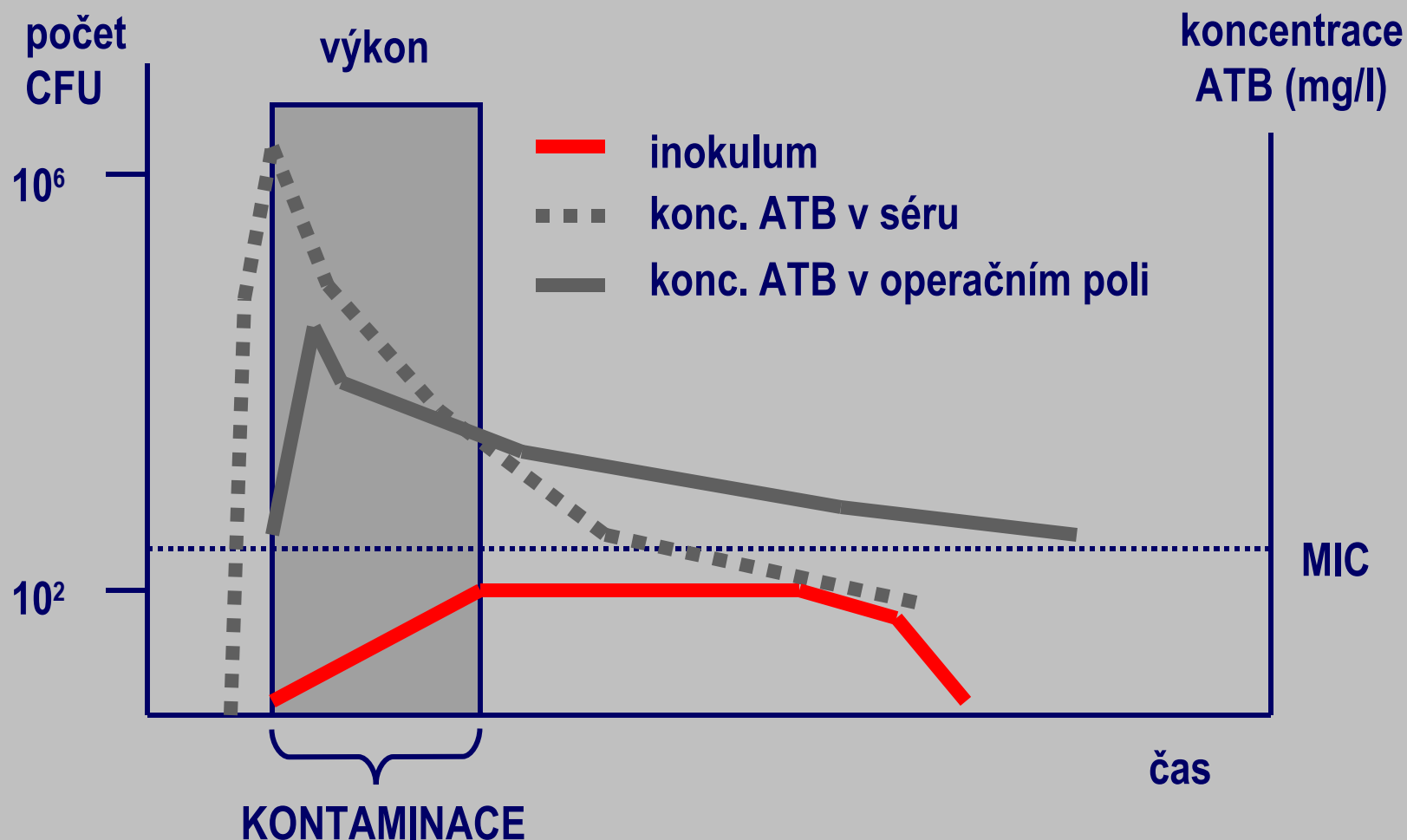
cíl, princip a podmínky účinnosti



- Cíl:
 - snížení rizika vzniku infekce v místě chirurgického výkonu v důsledku mikrobiální kontaminace operačního pole
- Princip:
 - zajištění účinné (baktericidní) koncentrace antibiotika s optimálním spektrem v operačním poli od počátku, po celou dobu trvání výkonu
- Podmínky účinnosti:
 - intravenosní podání dostatečné dávky vhodného baktericidního antibiotika před začátkem chirurgického výkonu (20-30 minut před incizí)

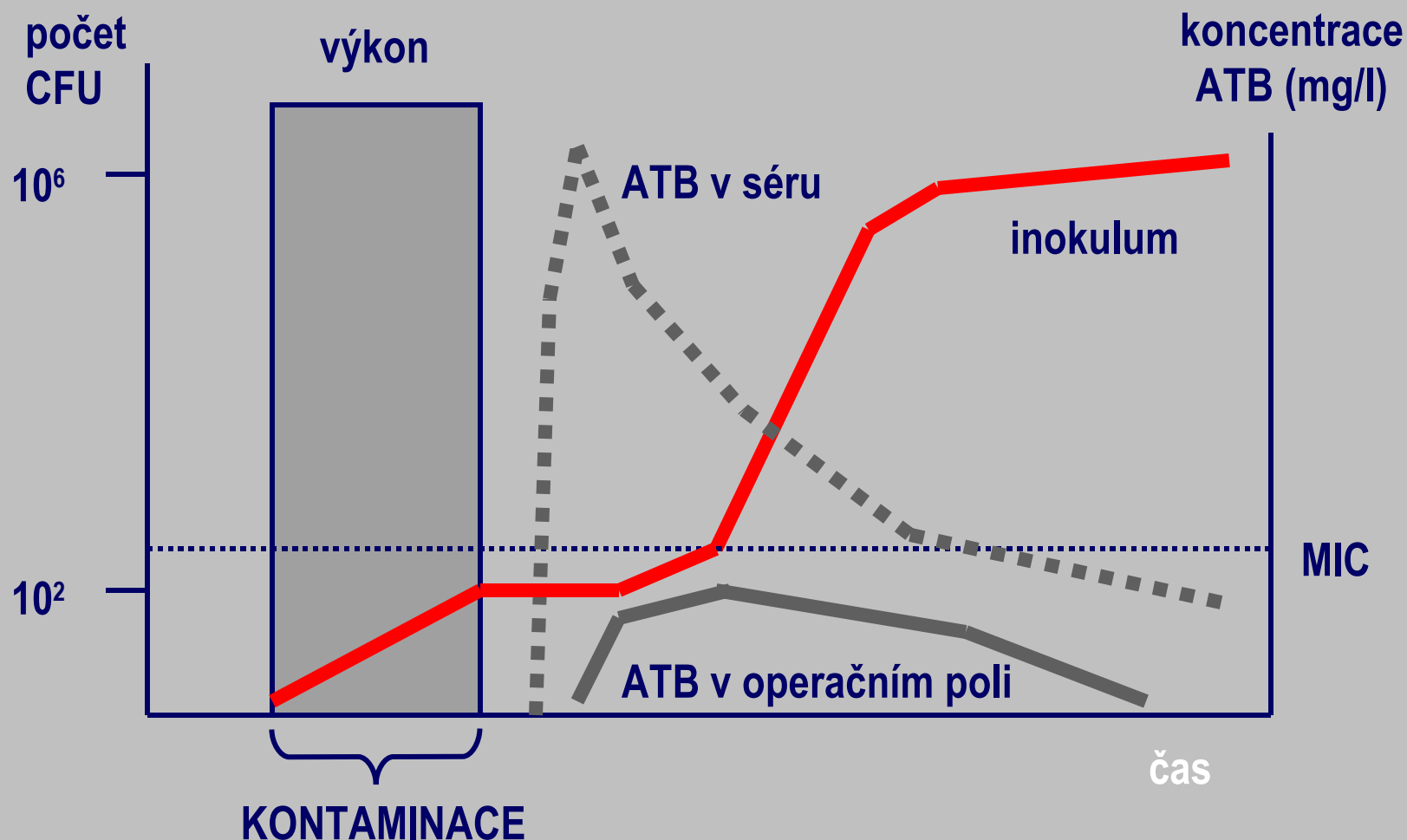
Antimikrobiální profylaxe v chirurgii

efekt předoperačního podání antibiotik



Antimikrobiální profylaxe v chirurgii

efekt pooperačního podání antibiotik



- Antimikrobiální účinnost antibiotik
- Farmakokinetika antibiotik
- Farmakodynamika a dávkování antibiotik
- Klinické použití antibiotik
- **Klinická a epidemiologická bezpečnost používání antibiotik**
- Antibiotická politika

Klinická bezpečnost používání antibiotik

toxické a ekologické nežádoucí účinky



- **toxické nežádoucí účinky**
 - nefrotoxicita, ototoxicita, hepatotoxicita, hematotoxicita, ...
- **ekologické nežádoucí účinky**
 - postantibiotická kolitida
 - superinfekce (systémová kandidosa)
 - selekce rezistence intra therapiam
 - riziko předchozího podání antibiotik

Epidemiologická bezpečnost používání antibiotik

epidemiologické změny a antibiotická rezistence



- **epidemiologické změny původců infekcí**
 - změny v etiologii infekcí krevního řečiště (enterokoky, kandidy)
 - noví vyvolavatelé infekcí (Burkholderia cepacia - cystická fibrosa)
- **vznik a šíření antibiotické rezistence**
 - ztráta účinnosti antibiotik
 - pandemie antibiotické rezistence v komunitě i v nemocnicích

- Antimikrobiální účinnost antibiotik
- Farmakokinetika antibiotik
- Farmakodynamika a dávkování antibiotik
- Klinické použití antibiotik
- Klinická a epidemiologická bezpečnost používání antibiotik
- Antibiotická politika

Definice antibiotické politiky

Antibiotická politika je souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání antibiotik ve smyslu účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe, s cílem maximálního omezení vzestupu antibiotické rezistence.

- klinická účinnost (klinické vyléčení)
- mikrobiologická účinnost (mikrobiologické vyléčení)
- klinická bezpečnost (eliminace nežádoucích účinků)
- epidemiologická bezpečnost (eliminace epidemiol. rizik)
- nákladová efektivita (vyvážený poměr přínos - náklady)

Priority antibiotické politiky

- omezení používání antibiotik na léčbu infekcí
- trvalé zvětšování prostoru cílené léčby na úkor empirické
- eliminace nevhodně a chybně indikované léčby
- eliminace chybné volby antibiotika
- eliminace chybného dávkování a délky podávání

Základní úkoly antibiotických středisek

- Surveillance rezistence v nemocnici a komunitě
- Surveillance používání antibiotik v nemocnici a komunitě
- Konzultační a konsiliární činnost
- Ovlivňování kvality používání antibiotik
- Odborná kategorizace antibiotik
- Příprava a inovace směrnic pro používání antibiotik
- Vzdělávací činnost

Sít' antibiotických středisek v ČR

