НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

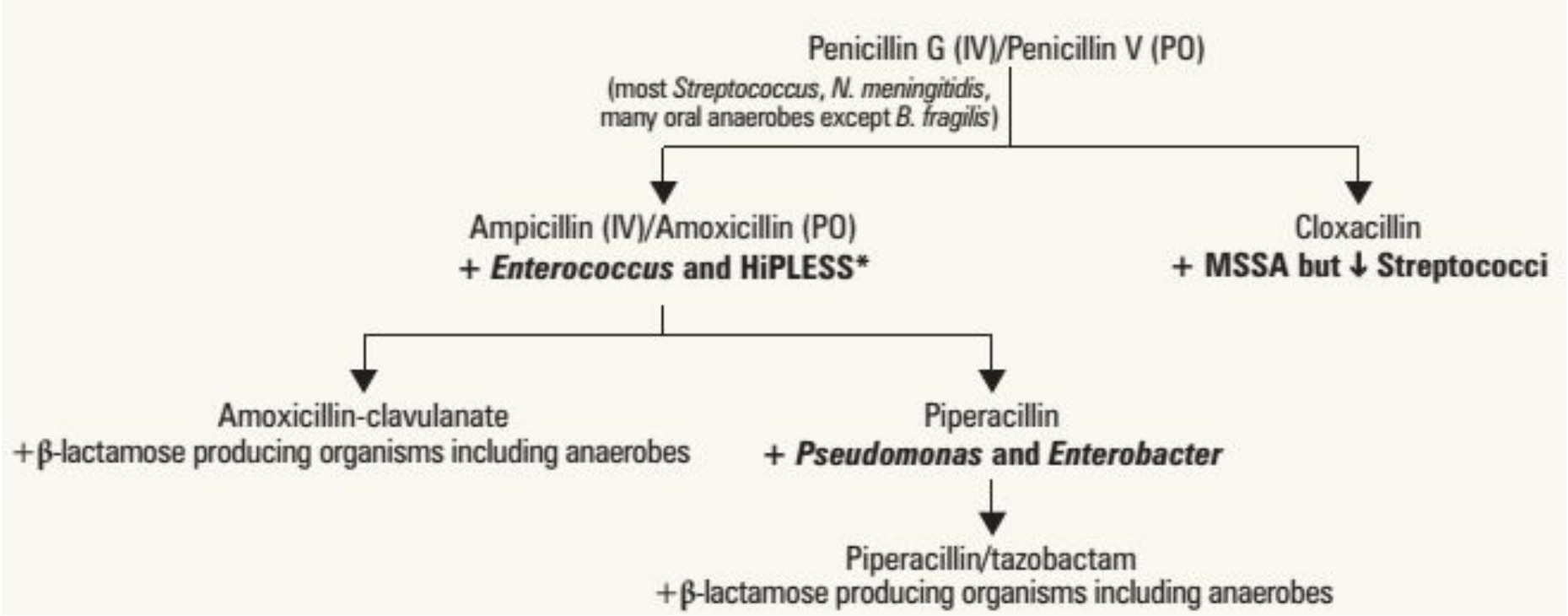
ОСНОВИ РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ. ФАРМАКОКІНЕТИЧНО/ФАРМАКОДИНАМІЧНА МОДЕЛЬ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

проф. М.В.Хайтович

4.04.2021

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ

1.ПЕНІЦИЛІНИ



***HiPLESS = H. influenzae, Proteus, Listeria, E. coli, Salmonella, Shigella**

Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ

2. ЦЕФАЛОСПОРИНИ (перорально/внутрішньовенно)

1 покоління - цефалексин/цефазолін (ГР+, деякі ГР-)

2 покоління - цефуроксим/цефпрозил (деякі ГР+, деякі ГР- анаероби)

3 покоління - цефксим/цефотаксим і цефтріаксон (добре Streptococcalcoverage, переважно ГР-), і цефтазидим (ГР- і Pseudomonas)

4 покоління - --/цефепім (більшість ГР+, більшість ГР-, Pseudomonas)

3. АМІНОГЛІКОЗИДИ (ГР-, аеробні бацили)

- гентаміцин, тобраміцин, амікацин

4. МАКРОЛІДИ (ГР+, Haemophilus, атипові бактерії [Legionella, Chlamydophila, Mycoplasma])

еритроміцин, кларитроміцин, азітроміцин

Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ

5. ФТОРХІНОЛОНИ (ГР-, але росте резистентність)

ципрофлоксацин (+ Pseudomonas), норфлоксацин (лише інфекція сечової системи)

респіраторні (деякі ГР+, ГР-, атипові бактерії [Legionella, Chlamydophila, Mycoplasma]) – лефофлоксацин, моксіфлоксацин (+ анаероби)

6. КАРБАПЕНЕМИ (широкий спектр: ГР+, ГР-, анаероби)

іміпінем (+Pseudomonas), меропенем (+ Pseudomonas), ертапенем

7. ТЕТРАЦИКЛІНИ

доксициклін/тетрациклін (ГР+, сифіліс, Chlamydophila, Rickettsia, Mycoplasma)

тайгециклін (резистентна ГР+, ГР-, анаероби, Chlamydophila, Rickettsia, Mycoplasma)

Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ

8. **ГЛІКОПЕПТИДИ**

ванкоміцин (всі ГР+ і C. dificile– оральні форми)

9. ІНШІ (оксазолідінони, ліпопептиди, лінкозаміди, нітрофурани, нітроімідазоли, сульфаніламіди тощо)

лінезолід (резистентна ГР+)

даптоміцин (резистентна ГР+)

кліндаміцин (більшість ГР+, ГР- анаероби)

лінкоміцин (в костній тканині)

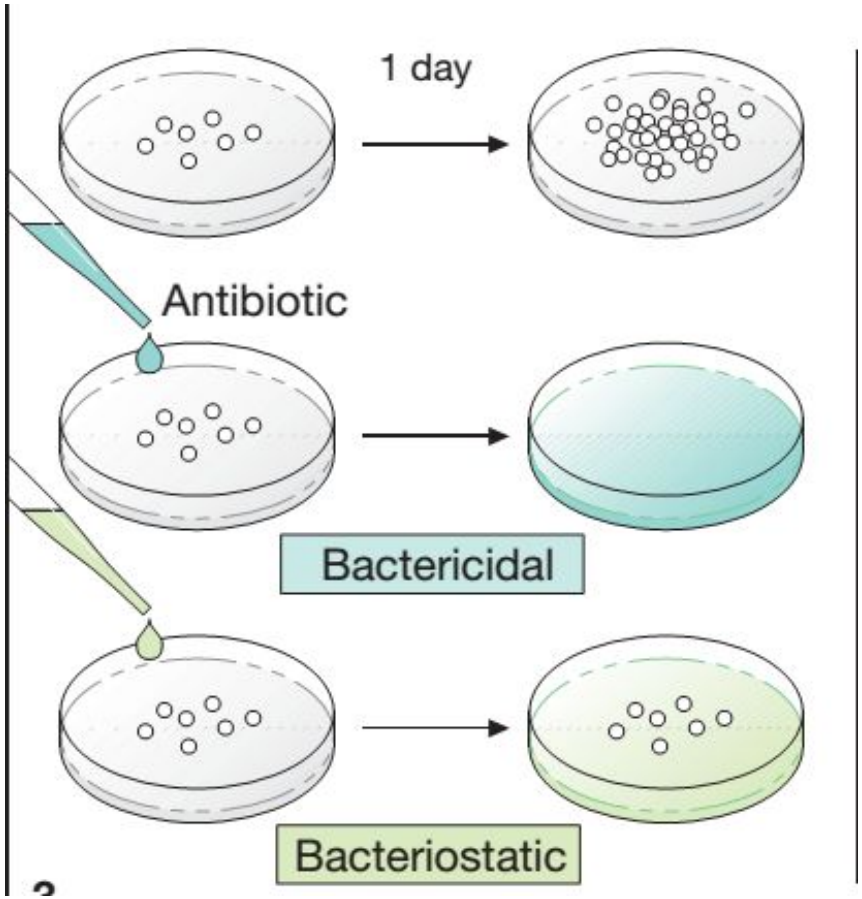
триметоприм/котримоксазол (S. aureus в т.ч. MRSA, ГР- аероби, Pneumocystis)

нітрофурантоїн (ГР- бацили, S. saprophyticus, Enterococcus)

метронідазол (анаероби, в т.ч.: C. dificile; Trichomonas, Entamoeba)

Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016

БАКТЕРИЦИДНІ ТА БАКТЕРІОСТАТИЧНІ АНТИБІОТИКИ

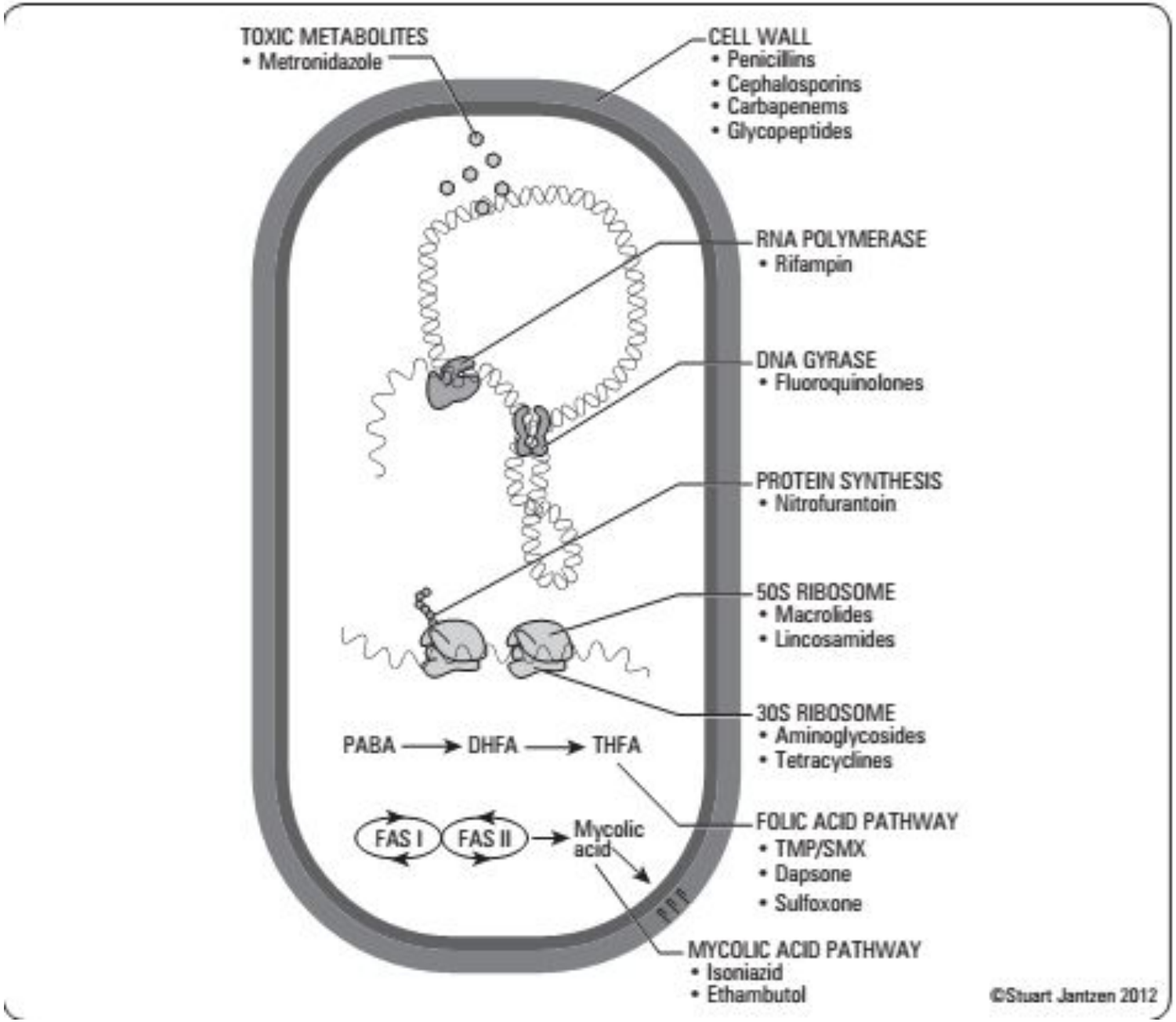


Lüllmann et al., 2000

Bactericidal Antibiotics	Bacteriostatic Antibiotics
"Very Finely Proficient At CCell Murder"	"ECSTaTiC"
Vancomycin	Erythromycin (and other macrolides)
Fluoroquinolones	Clindamycin
Penicillin	Sulfamethoxazole
Aminoglycosides	Trimethoprim
Cephalosporins	Tetracyclines
Carbapenems	Chloramphenicol
Metronidazole	
Daptomycin	

Merali Z. et al. 2016

МЕХАНІЗМ ДІЇ АНТИБІОТИКІВ

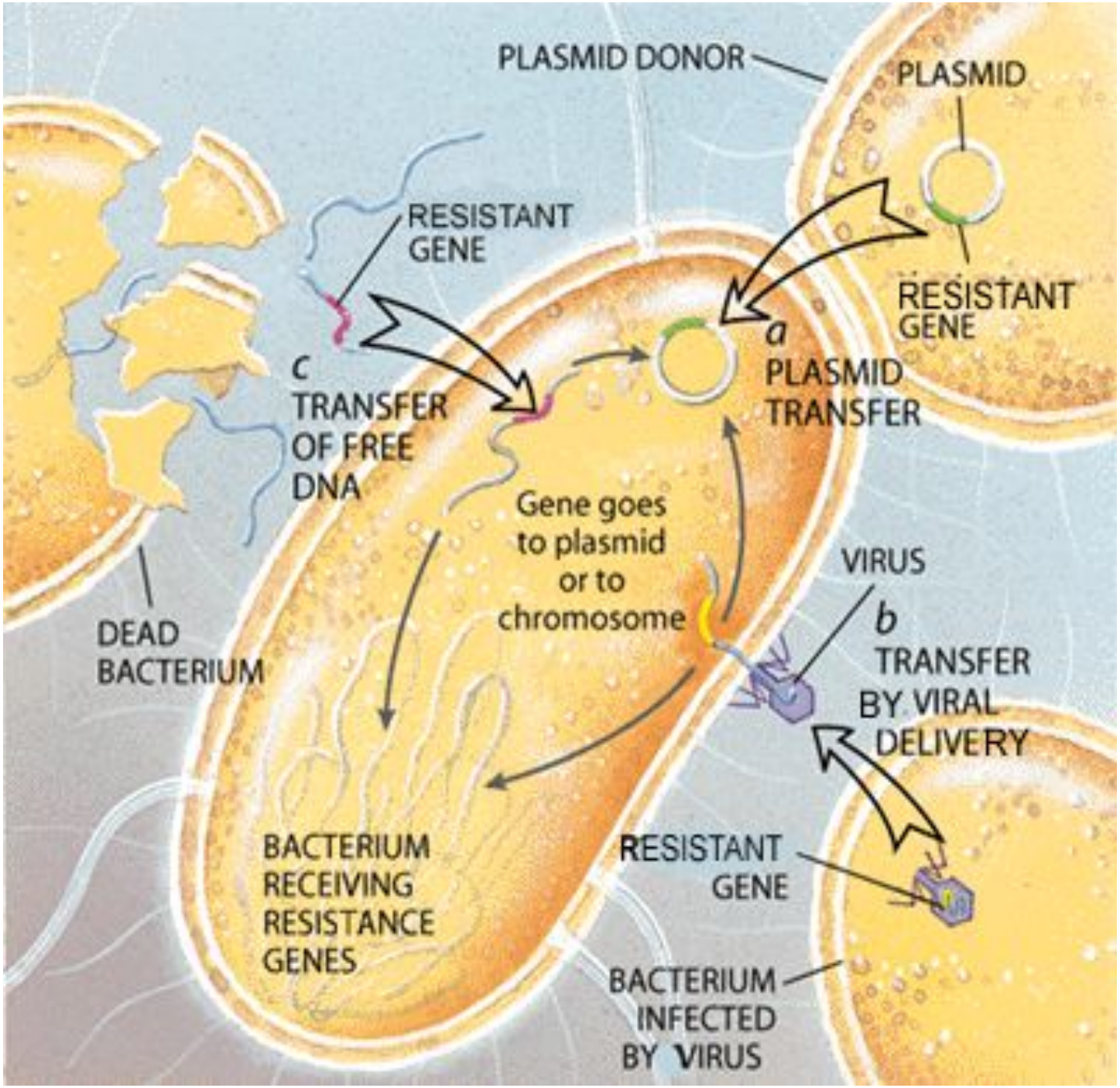


НЕСПРИЯТЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

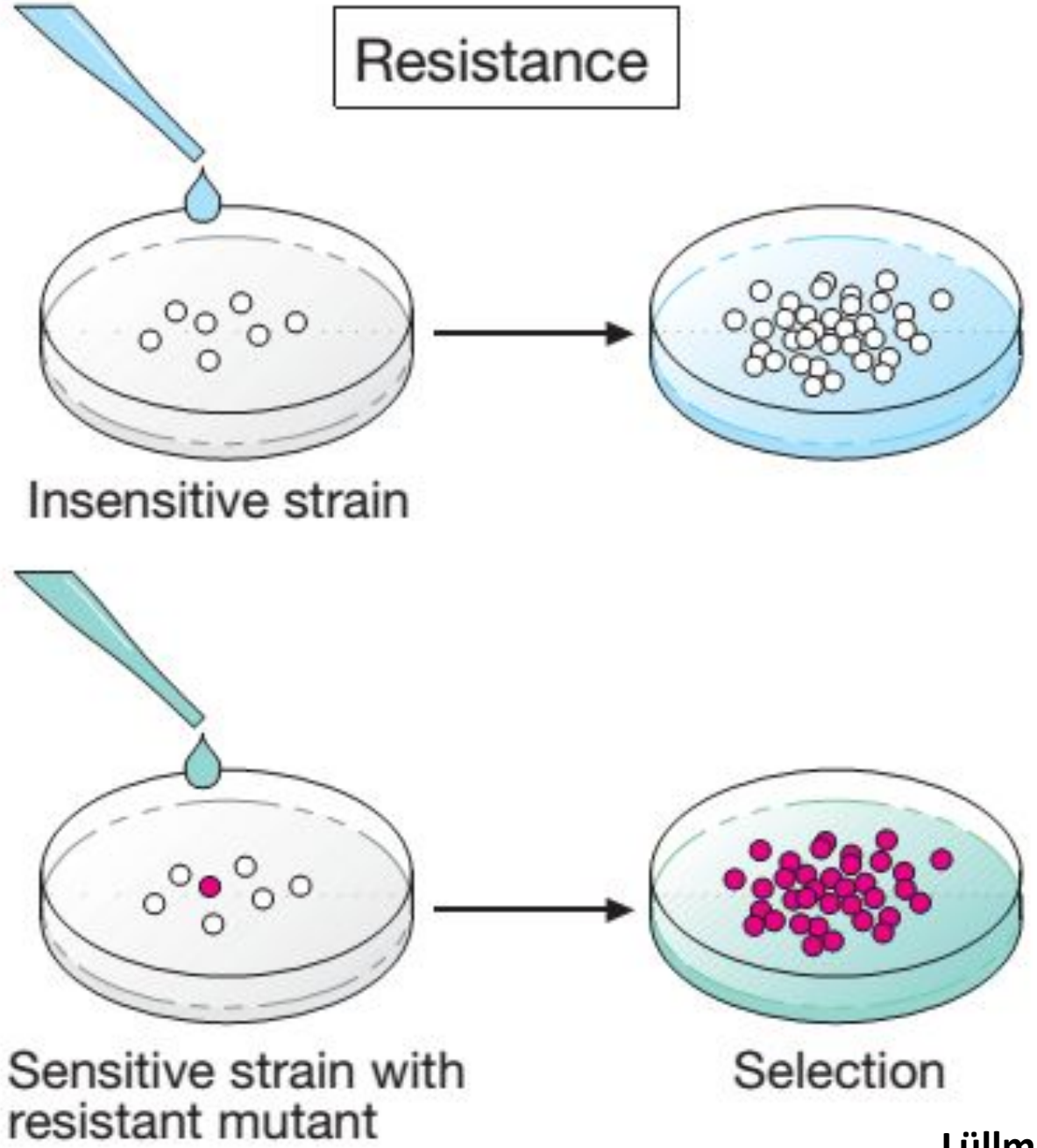
- **Тип А - прогнозовані ефекти, залежні від дози (65-80%) –**
  - **фторхінолони**
    - **тахікардія типу “пірует”,**
    - **подовження інтервалу QT,**
    - **гепатотиксичність,**
  - **аміноглікозиди**
    - нефро – і ототоксичність

- **Тип В - непрогнозовані ефекти (не залежні від дози).**
  - Алергічні (пеніциліни, цефалоспорини)

- **Тип D -** Тератогенність фторхінолонів тощо



Lüllmann et al., 2000



Lüllmann et al., 2000

СТАДІЇ РОЗВИТКУ БІОПЛІВКИ

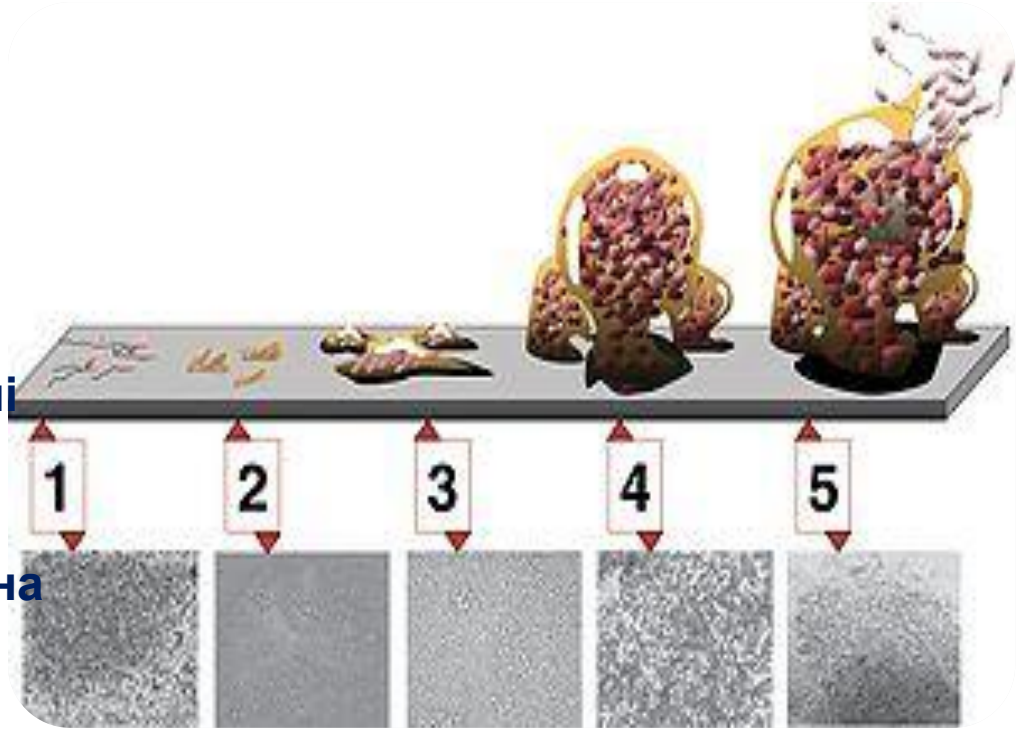
1. Первинне прикріплення мікроорганізмів до поверхні (адгезія)

2. Фіксація (бактерії виділяють позаклітинні полімери, що забезпечують міцну адгезію).

3. Визрівання (клітини, що прикріпилися до поверхні, полегшують прикріплення наступних клітин, позаклітинний матрикс утримує разом всю колонію. Накопичуються поживні речовини, клітини починають ділитися).

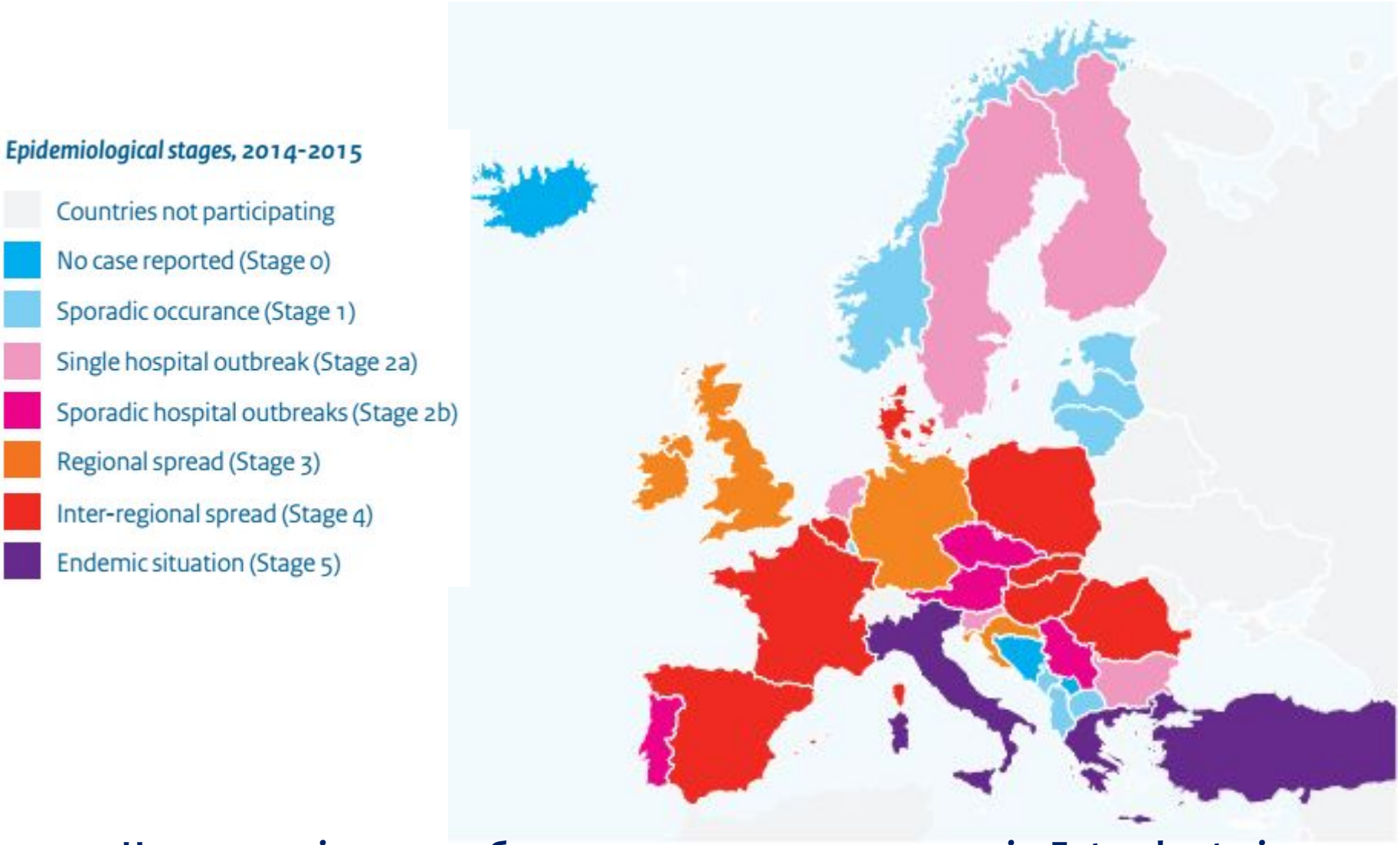
4. Зростання (зріла біоплівка, вона змінює свій розмір і форму. Позаклітинний матрикс служить захистом клітин від зовнішніх загроз).

5. Дисперсія (викид бактерій): в результаті поділу періодично від



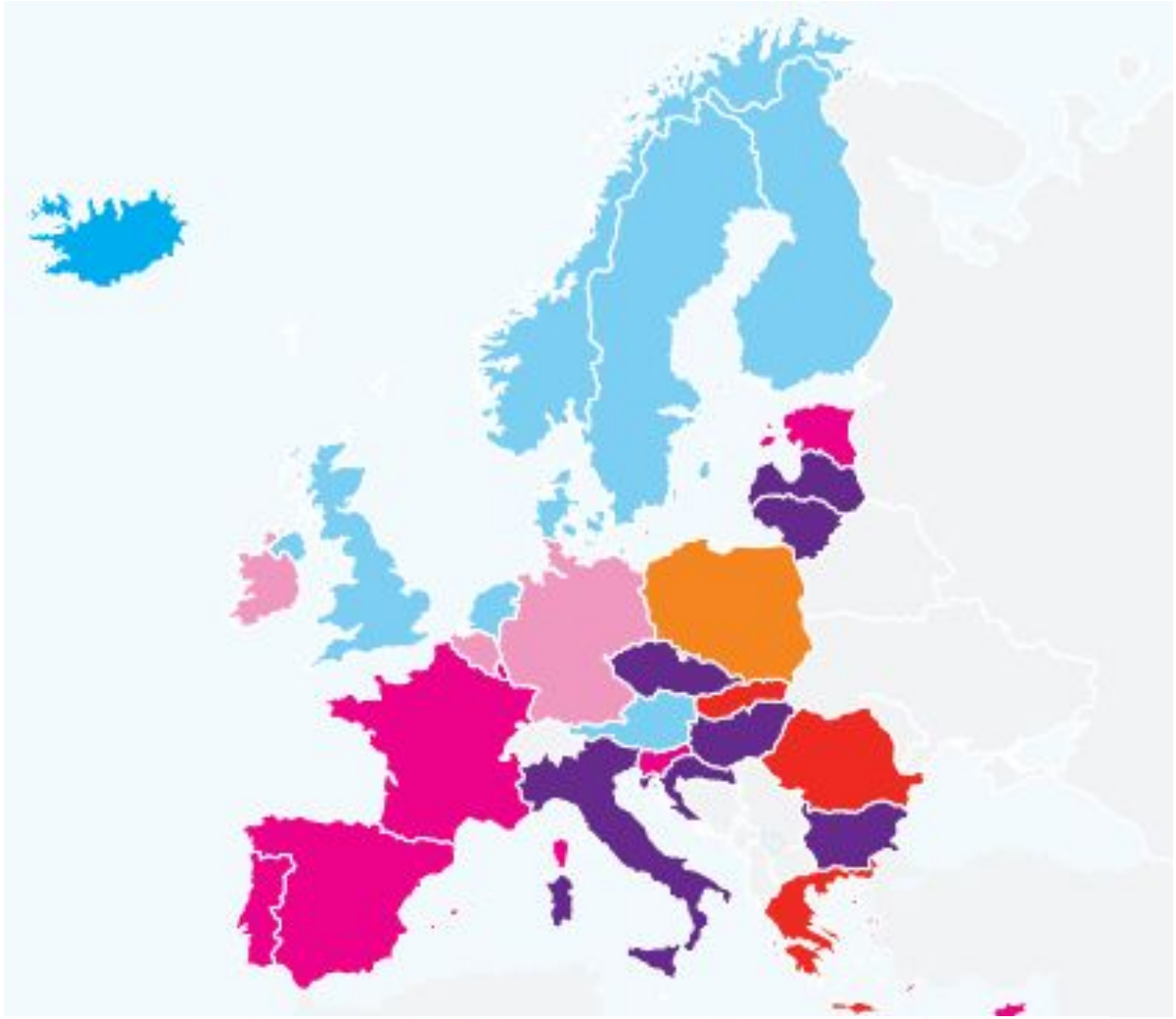
Біоплівка:
-умова антибіотикорезистентності
- зниження інфекційного контролю

КАРБАПЕНЕМАЗЕ-ПРОДУКУЮЧІ ENTEROBACTERIACEAE



Частота виділення карбапенемазе-продукуючих штамів Enterobacteriaceae у Європі, 2015 (ECDC)

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ KL. PNEUMONIA (%) ДО ІІІ ГЕНЕРАЦІЇ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ, ФТОРХІНОЛОНІВ 2014.



No data or less than 10 isolates

<1% | 1% - <5% | 5% - <10% | 10% - <25% | 25% - <50% | >50%

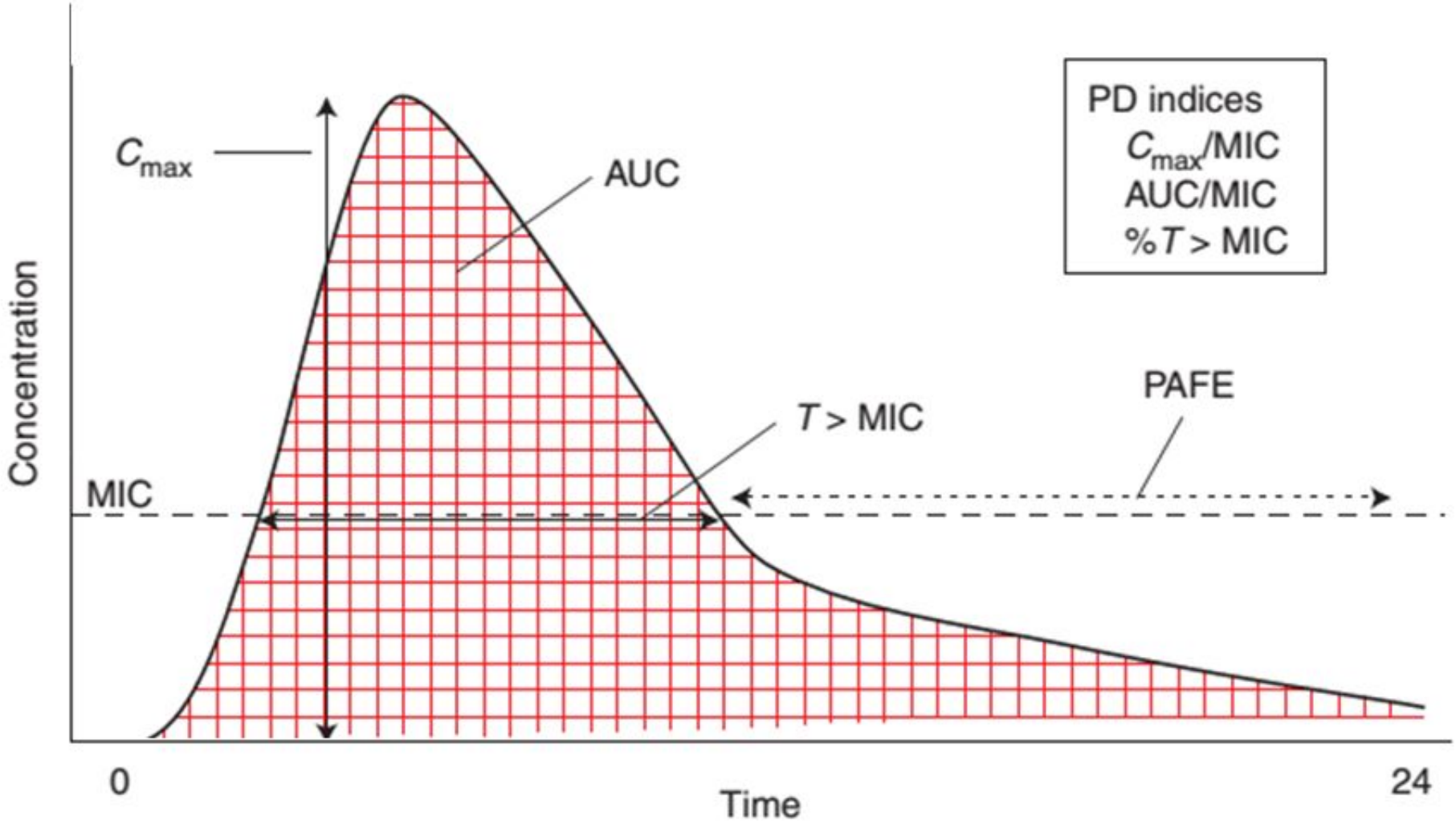
ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

www.imdlab.com.ua

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ KL. PNEUMONIA (%) в клініці м.Києва

Код	Наименование антибиотика	Кол-во	%R	%I	%S
AMP_EM	Ampicillin	31	100	0	0
SAM_EM	Ampicillin/Sulbactam	27	81,5	0	18,5
AMC_EM	Amoxicillin/Clavulanic acid	29	62,1	0	37,9
PIP_EM	Piperacillin	26	76,9	3,8	19,2
TZP_EM	Piperacillin/Tazobactam	29	62,1	3,4	34,5
TIC_EM	Ticarcillin	10	100	0	0
TCC_EM	Ticarcillin/Clavulanic acid	1	100	0	0
FOX_EM	Cefoxitin	28	0	0	100
FEP_EM	Cefepime	27	77,8	3,7	18,5
CTX_EM	Cefotaxime	18	61,1	5,6	33,3
CAZ_EM	Ceftazidime	30	66,7	0	33,3
CRO_EM	Ceftriaxone	35	77,1	0	22,9

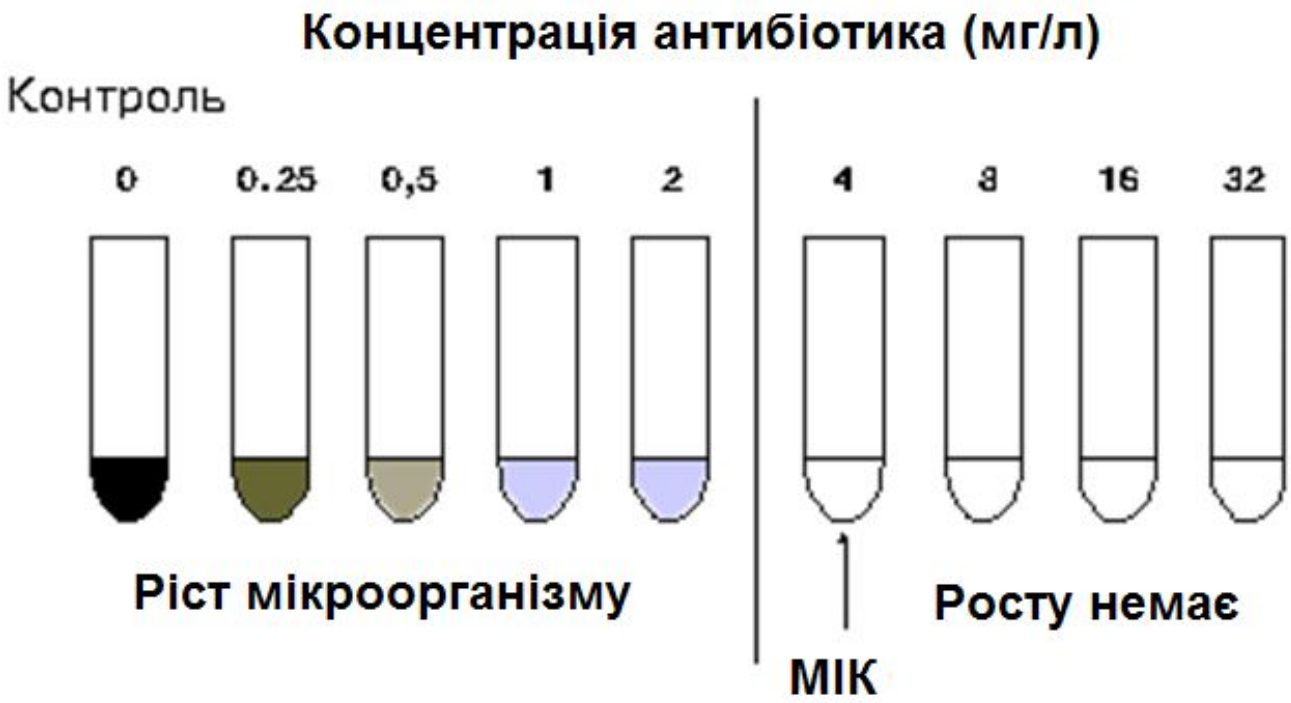
ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ



Lepak A.J., Andes D.R. Antifungal Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014

ФАРМАКОДИНАМІКА АБ

- **МІК (МПК, MIC) – мінімальна інгібуюча (пригнічуюча) концентрація – найменша концентрація антибіотика, яка здатна пригнічувати ріст мікроорганізмів**



ФК/ФД параметри

- Cmax/МІК - для концентрацієзалежних антибіотиків

(8-10)

- T>МІК — для час-залежних антибіотиків

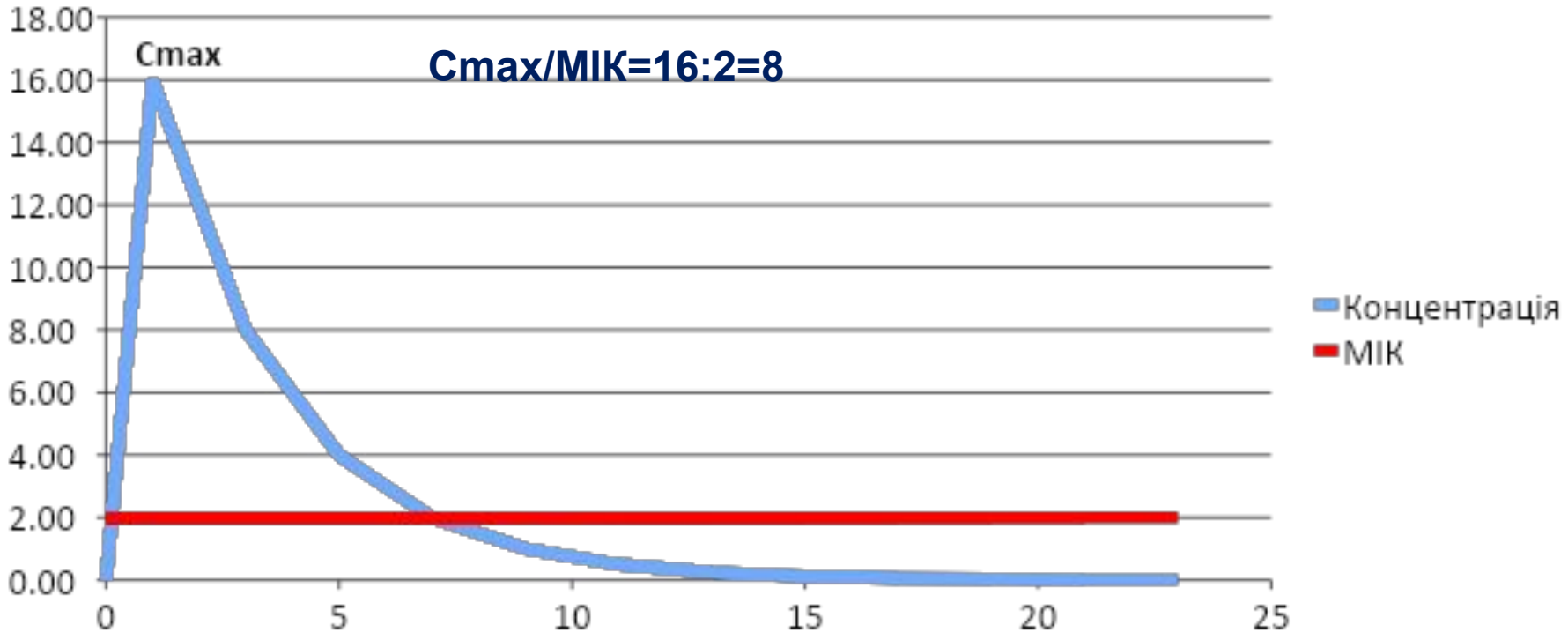
(мінімально 40-50%)

- 24AUC /МІК - для антибіотиків, ефект яких залежить від загальної експозиції ЛЗ за добу

(25-400)

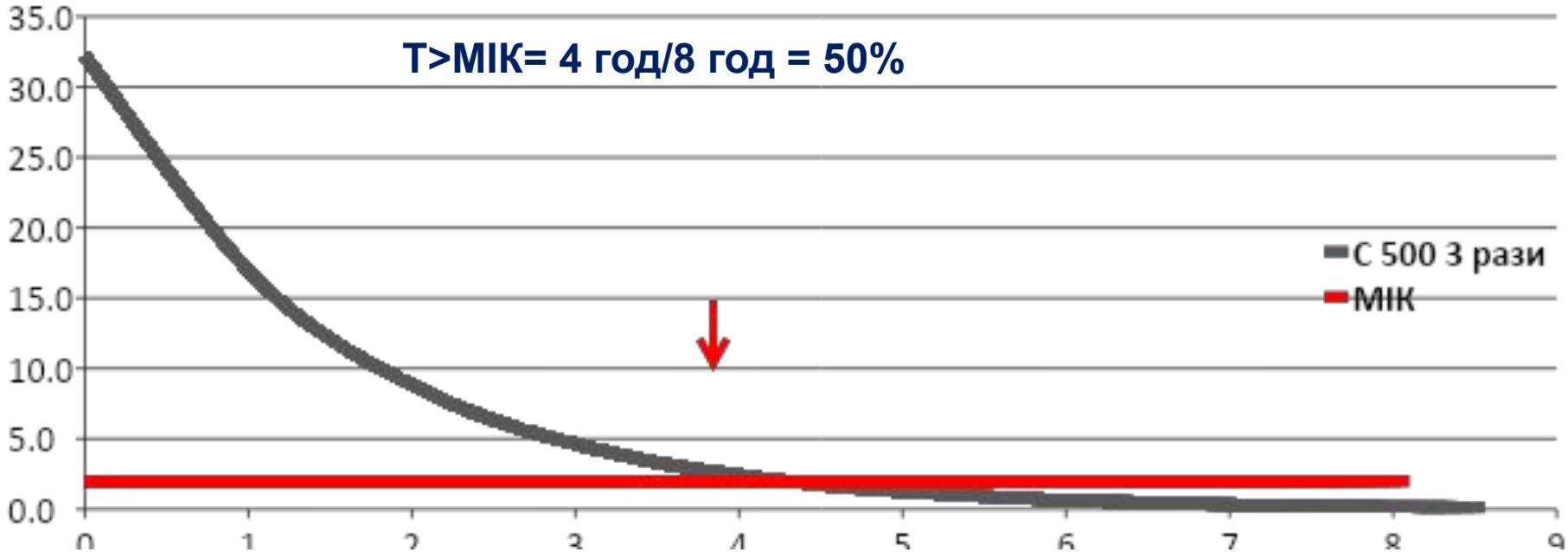
КАТЕГОРІЇ АНТИБІОТИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД МІК

Група	Характер дії	ПАЕ	Представники	Мета	ФК/ФД параметр
I	С – концентраціезалежна (дозо) залежна	Тривалий	Аміноглікозиди Даптоміцин Кетоліди	МАХ С	Cmax/МІК 8:1-10:1



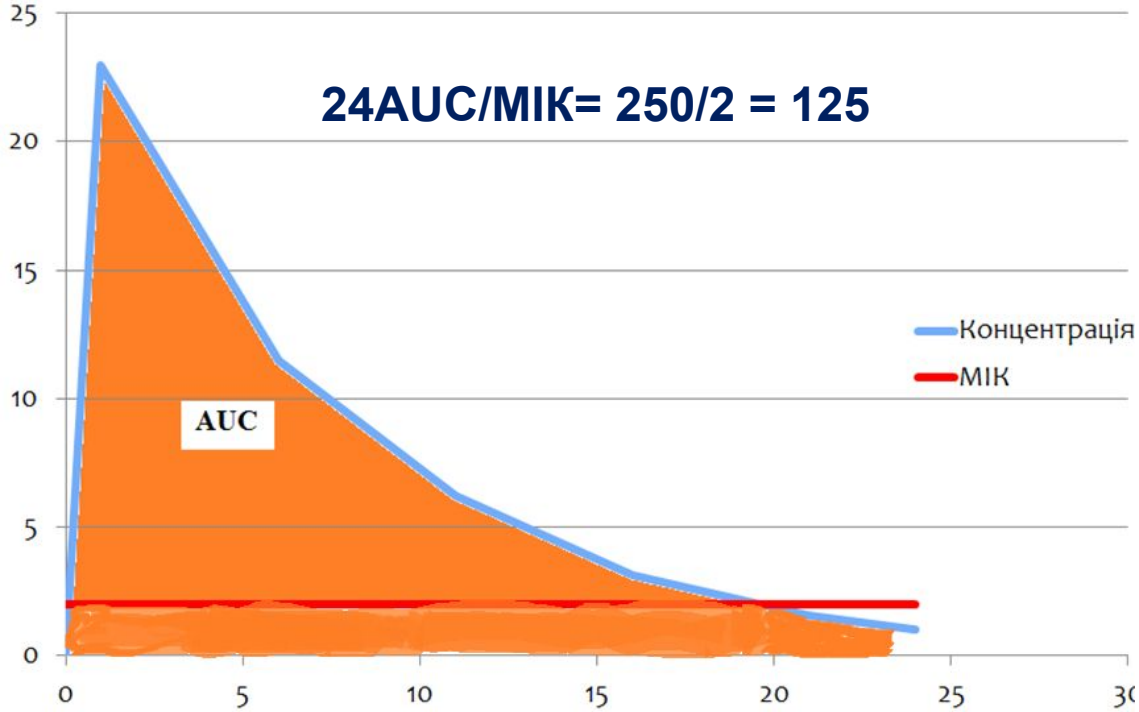
КАТЕГОРІЇ АНТИБІОТИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД МІК

Група	Характер дії	ПАЕ	Представник	Мета лікування	ФК/ФД параметр
II	Час залежний	MIN (у карбапенемів - тривалий)	Бета-лактами (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми) Еритроміцин	MAX тривалість дії	T>МІК ≥40%



КАТЕГОРІЇ АНТИБІОТИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД МІК

Група	Характер дії	ПАЕ	Представники	Мета лікування	ФК/ФД параметр
III	Залежить від загальної експозиції	Помірний	Азітроміцин Фторхінолони Кліндаміцин Лінезолід Тайгециклін Ванкоміцин	MAX сумарну дозу	24AUC/ МІК (25-400)



Organism Quantity:
Selected Organism: Klebsiella pneumoniae

Comments:	Уф. мокрота, воспалительные изменения

Identification Information	
Selected Organism	Klebsiella pneumoniae
Analysis Messages:	**Entered:** Aug 31, 2017 09:35 CDT **By:** lab

Susceptibility Information

	Card: AST-GN79		**Lot Number:** 5990238103	**Expires:** Jul 22, 2018 13:00 CDT	
	Completed: Aug 30, 2017 19:43 CDT		**Status:** Final	**Analysis Time:** 8.75 hours	
Antimicrobial	**MIC**	**Interpretation**	**Antimicrobial**	**MIC**	**Interpretation**
ESBL	POS	+	Ertapenem	<= 0.5	S
Ampicillin	>= 32	R	Meropenem	<= 0.25	S
Ampicillin/Sulbactam			Amikacin	>= 64	R
Piperacillin/Tazobactam	>= 128	R	Gentamicin	>= 16	R
Cefazolin	(-)	(-)	Tobramycin	>= 16	R
Cefoxitin			Ciprofloxacin	2	R
Ceftazidime	>= 64	R	Nitrofurantoin		
Ceftriaxone	>= 64	R	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	>= 320	R
Cefepime	>= 64	R			

+= Deduced drug *= AES modified **= User modified (-)= Susceptibility testing not recommended; species is a poor target for therapy

AES Findings:

Last Modified: Sep 8, 2016 10:18 CDT **Parameter Set:** EUCAST+Phenotypic

Confidence Level: Consistent

www.eucast.org/clinical_breakpoints/

Home Contact Sitemap

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

search term

Clinical breakpoints

Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

- About "Clinical breakpoints".
- Splitting MIC wild type distributions
- When there are no breakpoints?
- Where clinical data is lacking!
- EUCAST setting breakpoints.

Expert rules and intrinsic resistance

Resistance mechanisms

Guidance documents

Consultations - New!

MIC and zone distributions and ECOFFs

Clinical breakpoints

Clinical breakpoints

Breakpoint tables for bacteria

- Clinical breakpoints - bacteria (v 8.1) - pdf file for printing (16 May, 2018)
- Clinical breakpoints - bacteria (v 8.1) - excel file for screen (16 May, 2018)
- What to do when there are no clinical breakpoints! Guidance from EUCAST 2016.

EUCAST instruction video on how to use the breakpoint table - download here!

The changes between EUCAST Breakpoint Tables v 8.0 (1 Jan, 2018) and 8.1 (16 May, 2018) are highlighted in light blue in v 8.1. They are:

- Enterobacterales, carbapenems comment 1
- Staphylococcus spp, penicillins comment 4
- Dosing tab, standard dosing of colistin

The most important changes between EUCAST Breakpoint Tables v 7.1 and v 8.0 are marked in pale yellow (or as underlined text in footnotes) in the tables and are listed here:

Мікрорганізм	Kl.pneumonia	МПК	Брекпойнт	Порядок розведення	Порядок вибору	Схема терапія
Вік	45					
матеріал	мокрота					
діагноз	вогнепальне					
Анбибіотик 1	Ертапенем	0,5	2	2	Другий вибір	
Анбибіотик 2	Меропенем	0,25	2	3	Перший вибір	Стандартна

ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

1) Лише при наявності бактеріальної інфекції

2) Емпірична антибіотикотерапія до отримання лабораторних результатів із урахуванням:

- спектру дії
- даних бактеріологічного моніторингу (бажано закладу)
- індивідуальних особливостей пацієнта
- ФК/ФД властивостей антибіотика

3) Якщо виявлено збудник – призначається антибіотик, до якого чутливий мікроорганізм із урахуванням МІК

4) Якщо збудник не виявлений, переоцінюється потреба в антибактеріальній терапії (при необхідності продовжується емпірична антибіотикотерапія)

5) Тривалість курсу лікування – для забезпечення ерадикаціії збудника

6) При необхідності – раціональна комбінована антибіотикотерапія

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ЗА РІВНЕМ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ КРОВІ

Бактеріальна інфекція	Значення рівня прокальцитоніну (нг/мл)	Призначення антибіотика
можлива (±)	0,25-0,5	можливе
позитивний тест (+)	≥0,5	показано
негативний тест (-)	< 0,25	не показано, можлива відміна

ПРИЧИНИ КОМБІНОВАНОЇ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ

- Полімікробна інфекція

- Емпірична терапія при захворюваннях, що викликаються резистентною флорою (Enterococcus spp., Acinetobacter baumanii тощо)

- Для профілактики розвитку резистентності

МЕХАНІЗМ ДІЇ АНТИБІОТИКІВ ТА ЇХ КОМБІНОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Механізм дії	Група	Препарати	Взаємодія
Порушення синтезу клітинної стінки	I	Пеніциліни, Цефалоспорини Монобактами, Карбапенеми Глікопептиди, Фосфоміцин, Циклосерин	I+I = 2 (адитивна) I+II = 3 (потенціювання) I+III = 0,75 (інгібування)
Порушення структури і функції цитопл. мембрани	II	Поліміксини Полієни	II+IIIа =2 (адитивна) II+IIIб = 0,75 (інгібування)
Порушення синтезу нуклеїнових кислот	IIIа	Хінолони, Ріфампіцин, Нітрофурани, Нітроімідазоли, Фторхінолони	IIIа+IIIб = 2 (адитивна) IIIа+IIIа = 1
Порушення синтезу білку	IIIб	Аміноглікозиди, Тетрацикліни, Хлорамфенікол, Еритроміцин, Кліндаміцин	IIIб+IIIб = 0,75

Черний В.И. Фармакодинамические аспекты антибактериальной терапии / В.И.Черний, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова // Новини медицини та фармації. - 2008. - Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/7843 (остання дата звернення 20.11.16).

Оптимальні комбінації за даними ФК/ФД моделювання при полі- та панрезистентних штамах

Pseudomonas aeruginosa:

карбопенем- і аміноглікозидрезистентні штами

- **колістин + фосфоміцин**
- **колістин + карбапенеми (синергичність у 50%)**

A. Baumannii – панрезистентний штам

- **колістин + ванкоміцин+доріпенем**
- **колістин + карбапенеми (синергичність у 77%)**

K. pneumoniae

- **колістин + доріпенем**

ФАКТОРИ, ЯКІ МОЖУТЬ СУТТЄВО ВПЛИНУТИ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ЗАСОБУ В КРОВІ

- **Взаємодія лікарських засобів із іншими лікарськими засобами, їжею, алкоголем, нікотином тощо на етапах**
  - **всмоктування**
  - **розподілу**
  - **метаболізму**
  - **виведення**

- **Ниркова недостатність**
- **Печінкова недостатність**

- **Серцево-судинна недостатність**
- **Гіпоальбумінемія (зміна концентрації вільної фракції ЛЗ)**
- **Ожиріння (для ЛЗ, які накопичуються у жировій клітковині)**
- **Зневоднення (для ЛЗ, які мають малий об’єм розподілу)**

Кейс 1

Хворому 30-ти років з діагнозом гострого остеомієліту призначили антибіотик, який добре проникає в кісткову тканину. Який засіб було обрано?

Відповідь: лінкоміцин

КЕЙС 2

- У пацієнта, 15 років, з негоспітальною пневмонією після 3 –х днів неефективної антибіотикотерапії із застосуванням амоксициліну отримано результати мікробіологічного дослідження харкотиння - Haemophilus influenzae, чутлива до цефтібутену з MIC 1 мг/л.
- Завдання.
  - Надайте коротку клініко-фармацевтичну характеристику препарату цефтібутен.
  - Вкажіть до якої групи згідно ФК/ФД моделі відноситься цефтібутен.
  - Виберіть найбільш раціональний режим застосування цефтібутену.
  - Визначте значення ФК/ФД параметра

Відповідь на кейс 2

Цефтібутен – пероральний цефалоспориновий антибіотик III покоління.

Як інші бета-лактамні антибіотики, чинить бактерицидний ефект, пригнічуючи синтез клітинної стінки бактерій.

Є високостійким до дії бета-лактамаз.

Біодоступність 90%

$T_{1/2}$ – 2 год

Відноситься до час-залежних антибіотиків

400 мг добова доза (краще за 2 прийоми)

Необхідно забезпечити T>MIC 40% і більше

Література

- Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 23nd Edition 2017
- Antibiotic guidelines 2015-2016 Treatment Recommendations For Adult Inpatients
- Lepak A.J., Andes D.R. Antifungal Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014
- Merali Z. et al. Comprehensive medical reference and review for the Medical Council of Canada Qualifying Exam Part I and the United States Medical Licensing Exam Step 2. Toronto Notes. 32 Ed. 2016
- Lüllmann et al. Color Atlas of Pharmacology. 2000
- Частота виділення карбапенемазе-продукуючих штамів Enterobacteriaceae у Європі, 2015 (ECDC)
- Хайтович М.В. Фармакокінетично/фармакодинамічна модель антибіотикотерапії: клінічне застосування. Медична наука України. 2016; 3-4: 114-121.
- *Черний В.И.* Фармакодинамические аспекты антибактериальной терапии / В.И.Черний, А.Н.Колесников, И.В. Кузнецова // Новини медицини та фармації. - 2009. - Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/7843 (остання дата звернення 20.11.16).

nik3061@gmail.com