

Kombinace antibiotik



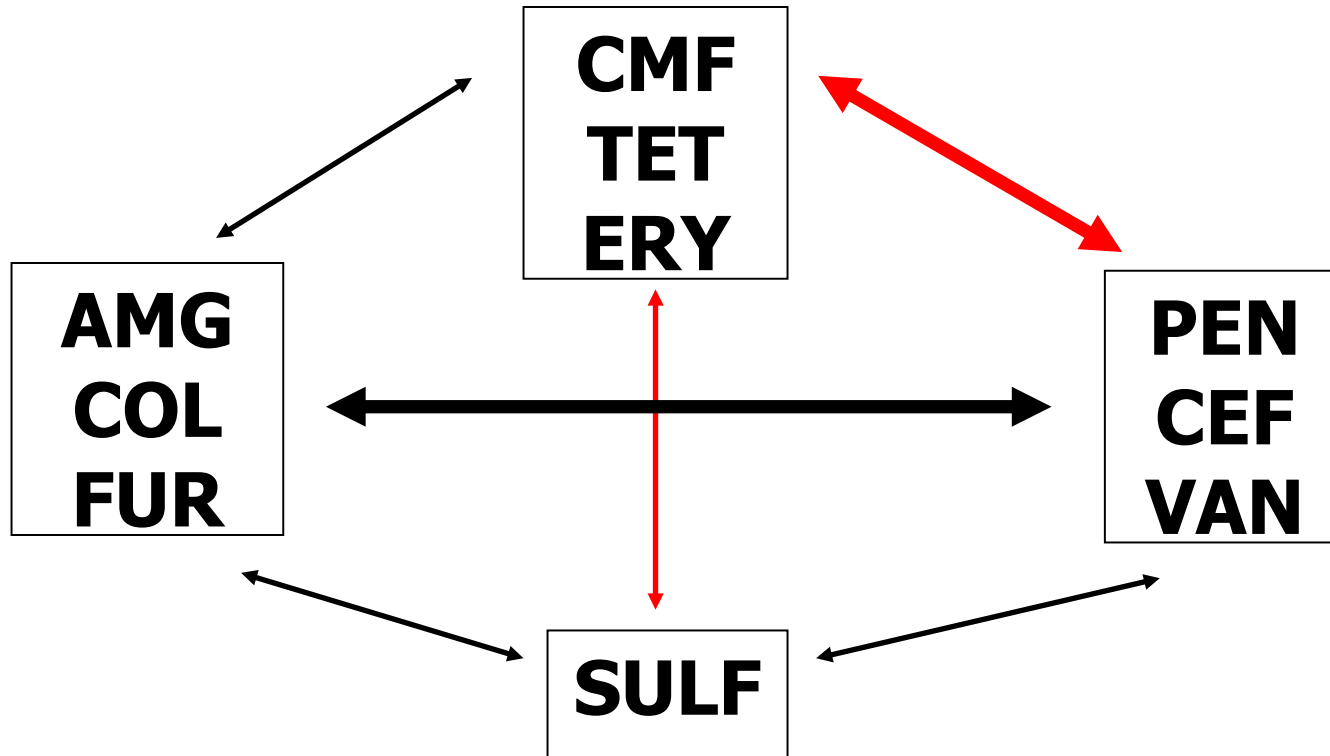
Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK
Nemocnice Na Bulovce, Praha

Colours of Sepsis

8. 2. 2017, Ostrava

Doporučené kombinace ATB



- baktericidní ATB, působící i na bakterie v klidové fázi
- baktericidní ATB, působící na bakterie v růstové fázi
- bakteriostatická ATB s rychlým účinkem
- bakteriostatická ATB s pomalým účinkem

Používané kombinace ATB

- PEN/AMP + GEN
- CEF + GEN
- IMI/MER + COL
- SMX + TMP
- CRX + ERY
(těžké pneumonie)
- AMP + MET + CLA
(infekce *H.pylori*)
- VAN + DOX
(rezist. enterokoky)



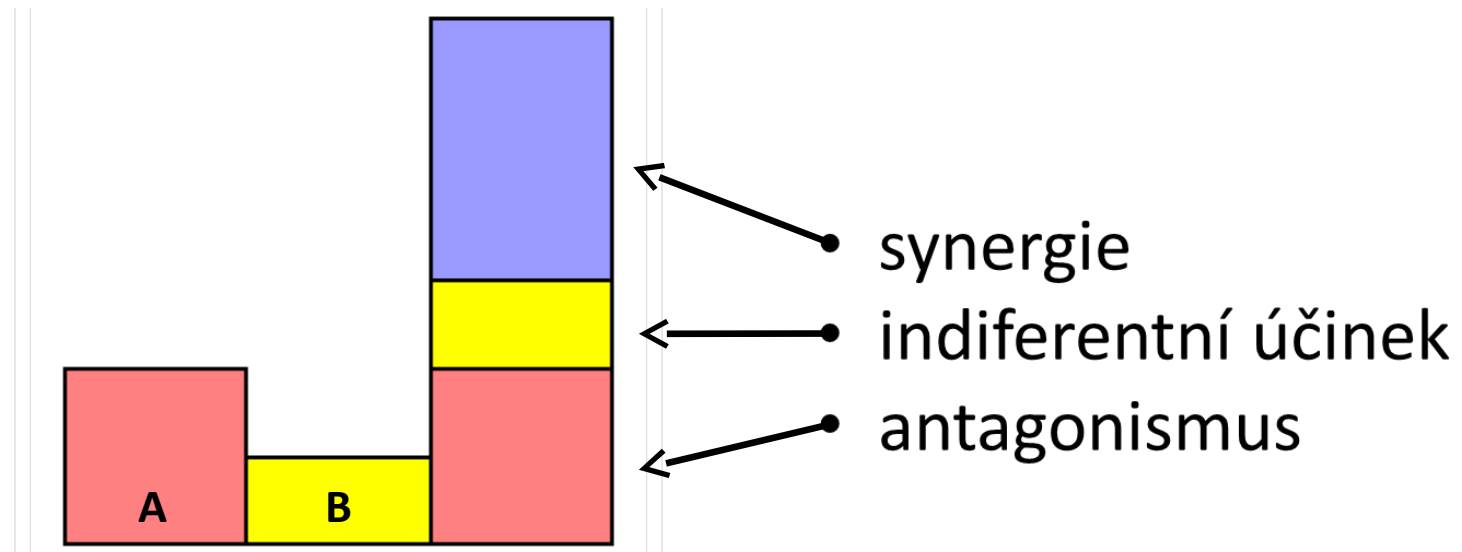
Účel kombinace ATB

- znásobení smrtícího účinku (synergie)
- posílení nedostatečně silného účinku (adice)
- dosažení duálního účinku
- rozšíření spektra o další agens
- pokrytí dalšího kompartmentu
- profylaxe rezistence



Účel kombinace ATB - I

- **znásobení smrtícího účinku (synergie)**
- posílení nedostatečně silného účinku (adice)
- dosažení duálního účinku
- rozšíření spektra o další agens
- pokrytí dalšího kompartmentu
- profylaxe rezistence



Synergie - příklady

- endokarditida: viridující streptokoky

PEN +++ , GEN neúčinný

PEN samotný 4 týdny

PEN + GEN 2 týdny

- enterokokové infekce

AMP ++ , CEF neúčinný

AMP samotný statický

AMP + CTR cidní

- streptograminy: *S. aureus*, *E. faecium*

quinupristin ++ , dalfopristin ++ statický

quinupristin + dalfopristin cidní

Účel kombinace ATB - II

- znásobení smrtícího účinku (synergie)
- **posílení nedostatečně silného účinku (adice)**
- dosažení duálního účinku
- rozšíření spektra o další agens
- pokrytí dalšího kompartmentu
- profylaxe rezistence

DTM + TIG endokarditida *E. faecium* *Jenkins I, 2007*

RIF + STM + DOX endokarditida *Brucella* sp.

RIF + DOX + COT *Fedakar et al., 2011*

RIF + COT + TEI endokarditida *Listeria* sp. *Beneš et al., 2002*

Účel kombinace ATB - II

- znásobení smrtícího účinku (synergie)
- posílení nedostatečně silného účinku (adice)
- **dosažení duálního účinku**
- rozšíření spektra o další agens
- pokrytí dalšího kompartmentu
- profylaxe rezistence

Perakutní infekce s tvorbou toxinů

- plynatá sněť PEN + KLI
- sepse vyvolaná PVL+ kmeny *S. aureus* OXA + LNZ

Cíl: maximální urychlení účinku ATB

Účel kombinace ATB - III

- znásobení smrtícího účinku (synergie)
- posílení nedostatečně silného účinku (adice)
- dosažení duálního účinku
- **rozšíření spektra o další agens**
- pokrytí dalšího kompartmentu
- profylaxe rezistence

Smíšené infekce

- peritonitida, perforace střeva CEF + MET GEN + KLI
- těžká komunitní pneumonie AMP + MAK
- meningitida/sepse novorozenců CTX + AMP

Účel kombinace ATB - IV

- znásobení smrtícího účinku (synergie)
- posílení nedostatečně silného účinku (adice)
- dosažení duálního účinku
- rozšíření spektra o další agens
- **pokrytí dalšího kompartmentu**
- profylaxe rezistence

- léčba TBC: STM + RIF, INH, PZA
- léčba stafylokokové sepsy s metastázami: OXA, VAN + LIN, FQ, RIF
- léčba pneumokokové pneumonie s výpotky: PEN + MAK

Účel kombinace ATB - V

- znásobení smrtícího účinku (synergie)
- posílení nedostatečně silného účinku (adice)
- dosažení duálního účinku
- rozšíření spektra o další agens
- pokrytí dalšího kompartmentu
- **profylaxe rezistence**

M. tuberculosis: (INH+RIF) + PZA + EMB

rezistence k RIF 1:10⁸; k INH 1:10⁹

Cohen et al.

Infectious Diseases, 3rd ed, 2010

Kl. pneumoniae KPC: TIG + AMI

10³-10⁴ x nižší riziko

vzniku rezistence

Ni et al. Front Microbiol, 2016

S. aureus: OXA + GEN (3 dny) hVISA : DTM + LNZ

Účel kombinace ATB

- znásobení smrtícího účinku (synergie)
- posílení nedostatečně silného účinku (adice)
- dosažení duálního účinku
- rozšíření spektra o další agens
- pokrytí dalšího kompartmentu
- profylaxe rezistence

tyto cíle se mohou kombinovat



Nevýhody kombinací

Z hlediska konkrétní léčby

- kumulace nežádoucích účinků
 - nefrotoxicita, např. VAN + GEN
 - hepatotoxicita, např. ERY + RIF
 - prodloužení QT intervalu, např. CLA + FQ (sparfloxacin aj.)
 - dysmikrobie, např. KLI + CIP
- nežádoucí ovlivnění farmakokinetiky
 - CLA, RIF → ovlivnění aktivity jaterních cytochromů
 - RIF → ovlivnění aktivity P-glykoproteinu (↓ absorpce LNZ)
- problémy při výskytu alergické reakce
- **riziko antagonistického účinku na cílovou bakterii**

Z obecného pohledu na ATB preskripci (hromadné podávání)

- zvýšení celkové preskripce antibiotik → selekční tlak
- zvýšení ceny léčby

Testování kombinací *in vitro*

Řada testů kvalitativní: double discs, proužková metoda
kvantitativní: diluční testy, kombinace E-testů
time kill curves

Fractional inhibitory concentration index

$$FICI = MIC_{A+B} / MIC_A + MIC_{B+A} / MIC_B$$

FICI $\leq 0,5$ synergie
adice FICI 0,5-1
FICI 1-4 indiference
FICI > 4 antagonismus

Vyšetřování účinnosti ATB kombinace

- pracné, náročné na čas → drahé
- výsledky dostává klinik pozdě
- výsledky nepredikují spolehlivě léčebný efekt



Kombinace „*in vitro*“

- Od roku 2002 80 testů

Pseudomonas aeruginosa

	Počet	SYN	ADICE	INDIF
○ CTZ+AMI	14	1	7 7	
○ MER+AMI	6	4	0 2	
○ MER+COL	9	7	2	0
○ TIG+AMI	4	0	0 4	

Antagonistické kombinace

Klinicky zjevný antagonismus (hnisavá meningitida)

PEN † 21 %

PEN+TET † 79 % *Lepper a Dowling, 1951*

AMP † 4,3 %

AMP + CMF (+STM) † 10,5 % *Mathies et al, 1967*

Infekční endokarditida: VAN + LNZ

Výsledky *in vitro* ≠ nálezy *in vivo*:

- antagonismus se u samoúzdravných infekcí klinicky neprojeví amoxicilin + klaritromycin proti *H. pylori*
- podávaná antibiotika se v organismu míjejí beta-laktamy + azitromycin

Závěry

- Je-li to možné, je preferována monoterapie.
- Podáváme-li kombinaci ATB, měli bychom vědět, proč je to nutné.
- Doporučené kombinace ATB mohou mít i jiný význam než dosažení synergie.
- Výsledků testů provedených *in vitro* nemusejí korelovat s účinkem kombinace *in vivo*.
- Efekt kombinace ATB se může lišit u různých kmenů stejného druhu.

