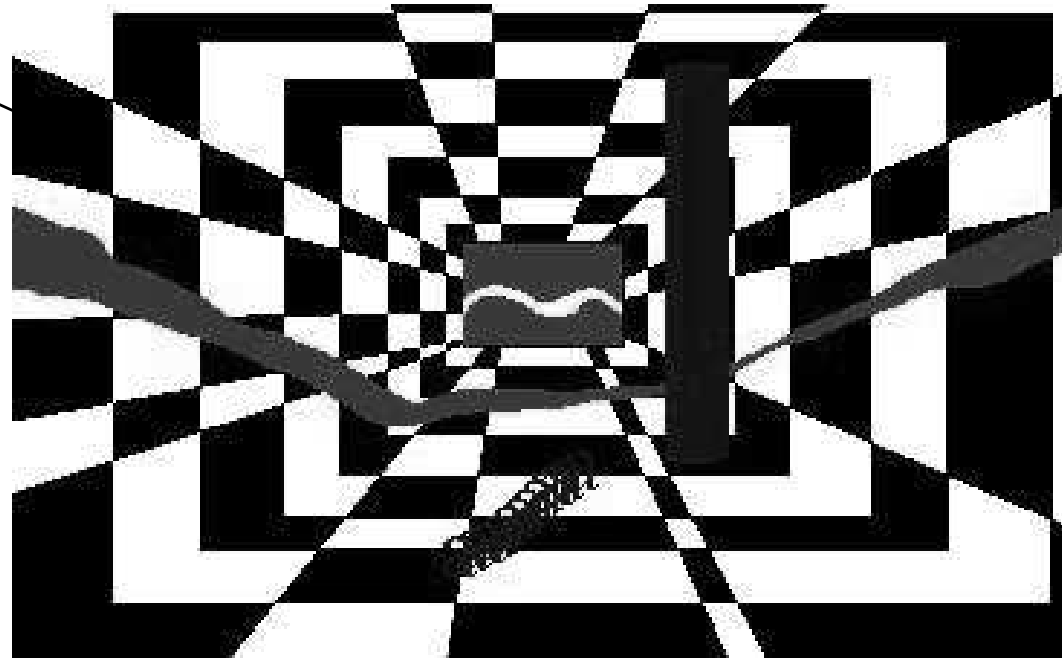


# Antimikrobiální látky



Klinická mikrobiologie – BZKM021p + c

Týden 4

Ondřej Zahradníček

# Možnosti „boje“ s mikroby

- Imunizace – využívá přirozených mechanismů makroorganismu
- Dekontaminační metody – hrubé fyzikální a chemické vlivy, působení vně organismu
- Antimikrobiální látky – jemné, cílené působení uvnitř organismu s cílem maximálního zásahu mikroba a minimálního vlivu na makroorganismus

# Ještě dekontaminace, nebo už antimikrobiální látka?

- Hranice mezi dekontaminačními metodami a antimikrobiálními látkami je neostrá.
- Zpravidla se za dekontaminaci ještě považuje působení na neporušenou kůži.
- Aplikace do rány už znamená užití antimikrobiální látky (antiseptika)
- Důsledky i legislativní: dekontaminační prostředky schvaluje hlavní hygienik, antimikrobiální látky stejně jako ostatní léky SÚKL

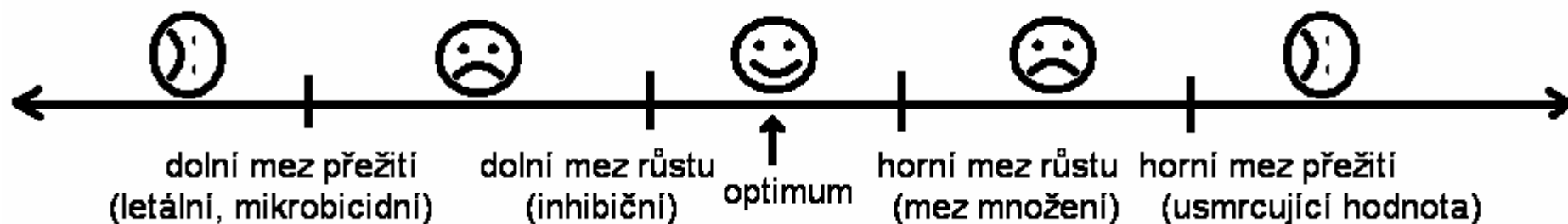
# Druhy antimikrobiálních látek

- Látky působící celkově:
  - Antiparazitární látky proti parazitům
  - Antimykotika proti kvasinkám a vláknitým houbám
  - Antivirotika proti virům
  - Antituberkulóza proti mykobakteriím
  - Antibiotika proti bakteriím (přírodního původu)
  - Antibakteriální chemoterapeutika také proti bakteriím, ale syntetická

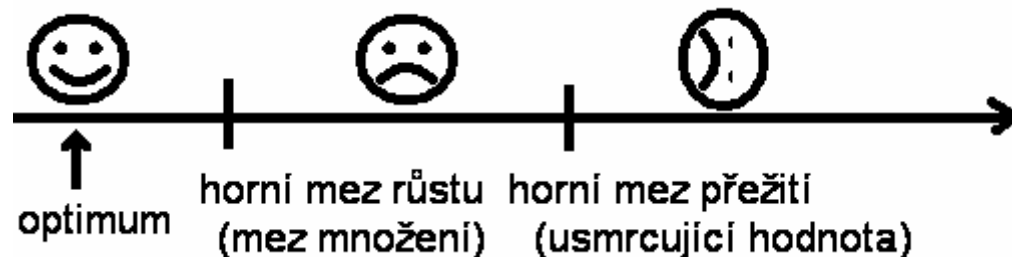
*V poslední době se stírají rozdíly mezi posledními dvěma*

- Látky působící lokálně: antiseptika

# Působení určitých vlivů na mikroby I



- Při působení vlivu jako je pH má osa působení horní i dolní extrém



- Při působení antimikrobiálních látek má logický smysl pouze pravá polovina osy

# Působení vlivů na mikroby II

- Při dekontaminaci trváme na usmrcení mikrobů (mikrobicidní efekt)
- Při užití antimikrobiálních látek můžeme počítat se spoluprací pacientovy imunity, proto obvykle stačí i mikrobistatický (inhibiční) účinek
- Toto však neplatí u akutních stavů či imunokompromitovaných pacientů, kde se snažíme o mikrobicidní působení vždy

# MIC, MBC, primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb

MIC – minimální inhibiční koncentrace je pojem, který se u antibiotik používá pro označení meze růstu (množení) mikroba

MBC – minimální baktericidní koncentrace se používá pro mez přežití bakterie. U virů by se použil pojem „minimální virucidní“ a podobně.

Primárně baktericidní jsou atb, kde MIC a MBC jsou si téměř rovny

Primárně bakteriostatická jsou atb, u kterých se využívá hodnoty nad MIC, ale nikoli nad MBC

# Primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb

Primárně baktericidní atb

MIC MBC



koncentrace atb

LÉČEBNÉ KONCENTRACE

MIC

MBC



toxicita pro makroorgs.

Primárně bakteriostatické atb



# Mechanismy působení antibiotik

- Na buněčnou stěnu (baktericidní)
  - Betalaktamová antibiotika
  - Glykopeptidová antibiotika (částečně)
- Na cyt. membránu – polypeptidy (baktericidní)
- Na nukleovou kyselinu – chinolony (baktericid.)
- Na proteosyntézu: aminoglykosidy (baktericidní); makrolidy, tetracykliny, linkosamidy, amfenikoly (bakteriostatické)
- Na metabolismus – sulfonamidy, bakteriostatic.

**PRIMÁRNĚ BAKTERIOSTATICKÁ ATB U ZÁVAŽNÝCH AKUTNÍCH STAVŮ NE!**

# Betalaktamová antibiotika

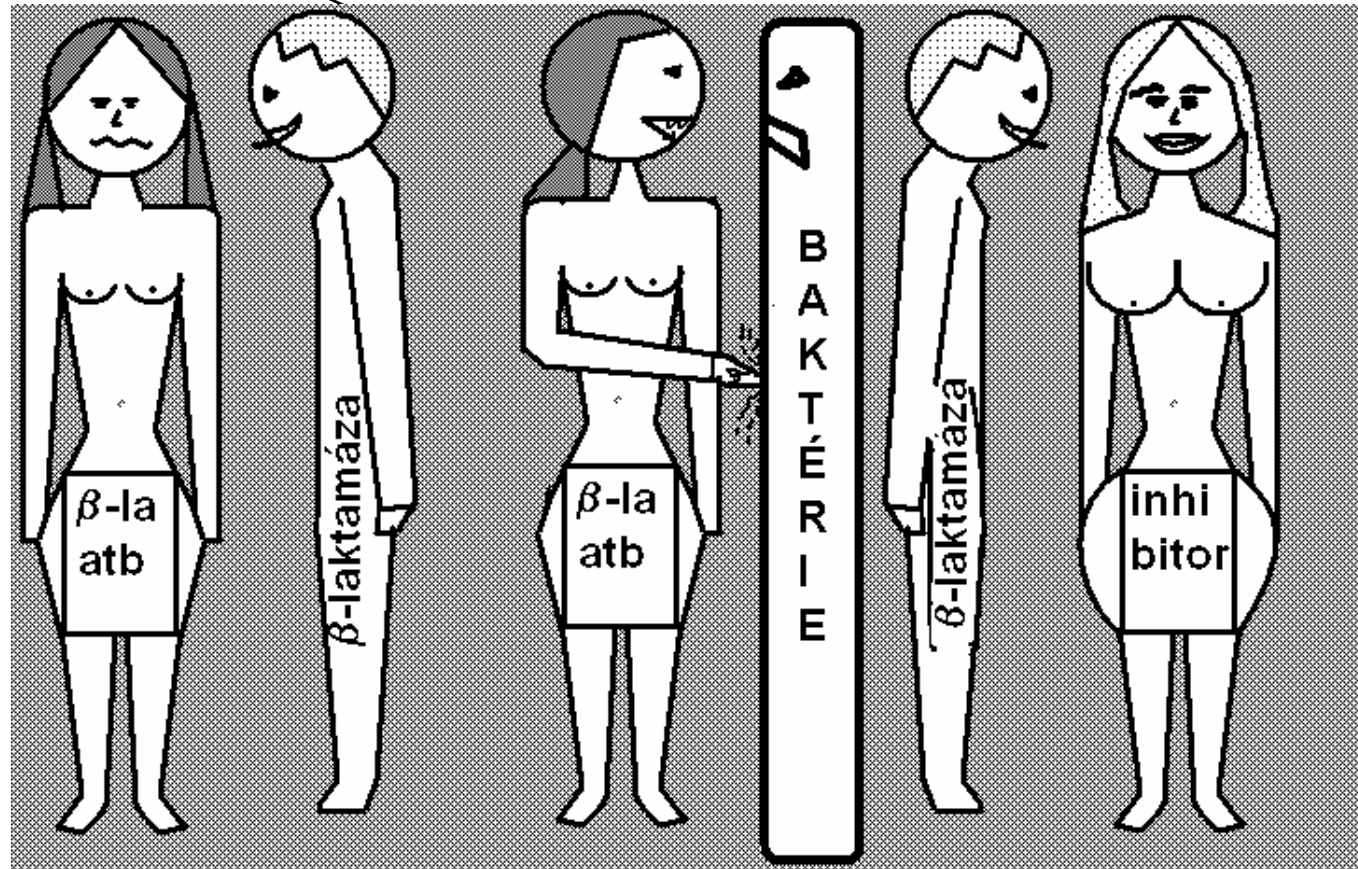
- Působení na buněčnou stěnu
- Jsou baktericidní, působí však jen na rostoucí bakterie, které si budují stěnu
- Jsou téměř netoxické (lidské buňky stěnu nemají), ale mohou alergizovat
- Patří sem:
  - Peniciliny
  - Cefalosporiny
  - Monobaktamy
  - Karbapenemy

# Penicilinová antibiotika

- Klasický „Flemingův penicilin“ je stále dobrý např. na angíny. Existuje injekční (G-penicilin) a tabletová (V-penicilin) forma
- Oxacilin – na stafylokoky
- Ampicilin a amoxicilin – na některé enterobakterie, enterokoky a další mikroby
- Další rozšíření spektra: piperacilin, tikarcilin apod.
- Peniciliny potencované inhibitory betalaktamáz (viz dále): amoxicilin + kyselina klavulanová, ampicilin + sulbaktam

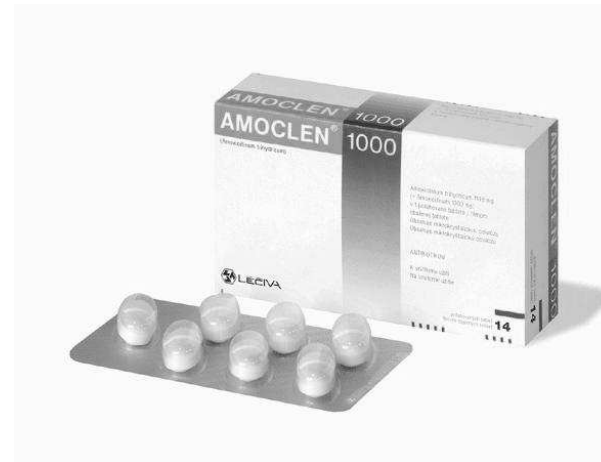
# Inhibitory betalaktamáz

- Jak působí inhibitory betalaktamáz?



- Působíme-li samotným antibiotikem, útočí naň betalaktamáza. Má-li však laktamáza na výběr atraktivnější substrát, zvolí si ho, a antibiotikum pak může nerušeně působit.

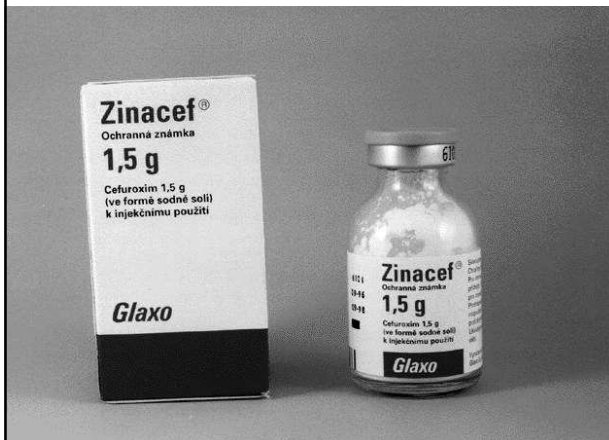
# Ukázky penicilinů



# Cefalosporiny

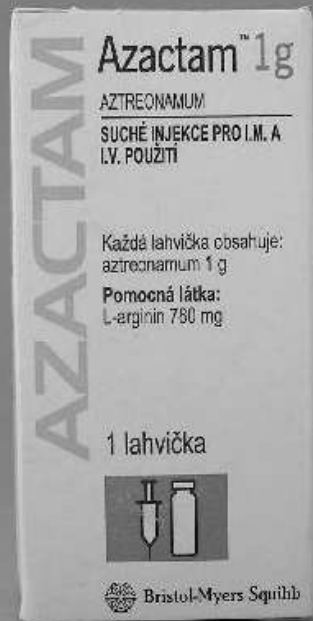
- Příbuzné penicilinům, přesto nebývají zkřížené alergické reakce, i když je nutná opatrnost.
- I. generace: na G+ bakterie, např. cefalexin
- II. generace: více na enterobakterie, např. cefuroxim (ZINNAT, ZINACEF)
- III. generace: i na některé rezistentní G-bakterie (ceftriaxon, cefotaxim)
- IV. generace: cefepim (MAXIPIME), rezervní na velmi rezistentní mikroby

# Ukázky cefalosporinů



# „Nové betalaktamy“

- Monobaktamy – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). Neúčinkují na G+.
- Karbapenemy – imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) – na pseudomonády a producenty betalaktmáz





# Glykopeptidová antibiotika

- Působí také na syntézu buněčné stěny, nejsou však příbuzná s betalaktamy. Jsou jen na G+.
- Používají se jako rezervní, např. u methicilin rezistentních stafylokoků (MRSA)
- Patří sem vankomycin (EDICIN) a méně toxický, ale dražší teikoplanin (TARGOCID)





# Polypeptidová antibiotika

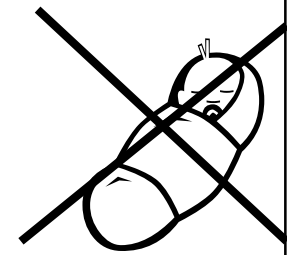


- Působí na cytoplasmatickou membránu
- Jsou vysoce toxická: ototoxická, nefrotoxická
- Polymyxin B se používá jen lokálně (např. součást ušních kapek Otosporin)
- Polymyxin E – kolistin se ve výjimečných případech užívá celkově
- Působí i na nerostoucí bakterie
- Rezistentní jsou všechny grampozitivní bakterie a všechny protey, providencie, morganelly a serratie



# Chinolonová chemoterapeutika I

- Působí na nukleové kyseliny (inhibice gyrázy)
- Od 2. generace jsou baktericidní
- Nepodávat do 15 let (růstové chrupavky)
- I. generace (kyselina oxolinová) a II. generace (norfloxacin – NOLICIN) jen pro močové infekce
- Hodně používaná III. generace – ofloxacin (TARIVID), ciprofloxacin (CIPLOX), pefloxacin (ABAKTAL) – i pro systémové infekce



# Aminoglykosidy

- Působí baktericidně v úvodu proteosyntézy
- Jsou ototoxické a nefrotoxické
- Synergie s betalaktamy – snížení toxicity
- Streptomycin už jen antituberkulotikum. Užívá se gentamicin, netilmicin, amikacin
- Neomycin s bacitracinem = framykoin (neomycin je příliš toxický, proto jen lokálně)

*Už ve starých dílech „Nemocnice na kraji města“ se léčí „gentlemanovými kouličkama“ ... vlastně gentamicinovými kuličkami 😊*

# Ukázky aminoglykosidů



# Makrolidy, linkosamidy, tetracykliny, amfenikoly

- Působí na proteosynézu, avšak nikoli na její počáteční fázi. Všechny jsou bakteriostatické
- Makrolidy a linkosamidy jsou vhodné jen pro grampozitivní bakterie (až na výjimky, jako jsou hemofily a některé G- anaeroby)
- Tetracykliny a amfenikoly mají široké spektrum
- Tetracykliny a amfenikoly patří k starším antibiotikům, dnes se pro toxicitu užívají spíše méně. Naopak makrolidy se dnes až nadužívají.

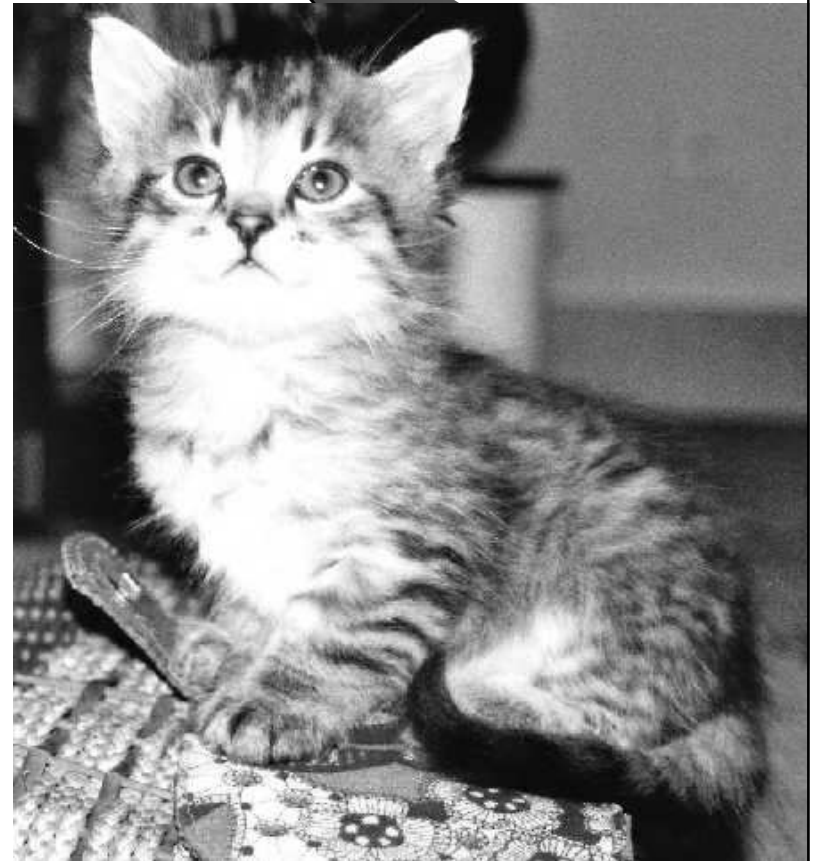
# Makrolidy (a azalidy)



- I. generace: erythromycin, v praxi se užívá málo.
- II. generace: roxithromycin (RULID); josamycin (WILPRAFEN) a spiramycin se příliš nepoužívají
- III. generace: klarithromycin (KLACID), azithromycin (SUMAMED). Azithromycin je vlastně azalid, od ostatních se liší lepším intracelulárním průnikem a dlouhodobým účinkem

# Linkosamidy

- Používá se linkomycin (LINCOCIN) a klindamycin (DALACIN C)
- Rezervní antibiotika určená zejména pro použití v ortopedii a chirurgii
- Velmi dobrý účinek na většinu anaerobů
- Výjimkou je *Clostridium difficile* – riziko pseudomembranosní enterokolitidy







# Tetracyklinová antibiotika

- Poměrně široké spektrum, ale mohou být sekundární rezistence
- Nesmějí se podávat do deseti let (vývoj zubů)
- Používají se dnes méně než dříve, ale občas jsou stále nenahraditelné

## Chloramfenikol (amfenikoly)

- Široké spektrum a nepříbuznost s jinými atb
- Vynikající průnik do likvoru
- Avšak: je výrazně hematotoxický (ovlivnění krvetvorby)



# Analoga kyseliny listové

- Nejběžnější je sulfametoxazol v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem trimetoprimem – ko-trimoxazol – BISEPTOL...
- Bakteriostatická, špatný průnik do tkání

## Nitrofurantoin (a nifurantel)

- Působí na metabolismus cukrů. Je bakteriostatický. Má poměrně široké spektrum
- Užívá se na močové infekce. Má však závažné nežádoucí účinky: poruchy GIT aj.

# Nitroimidazoly

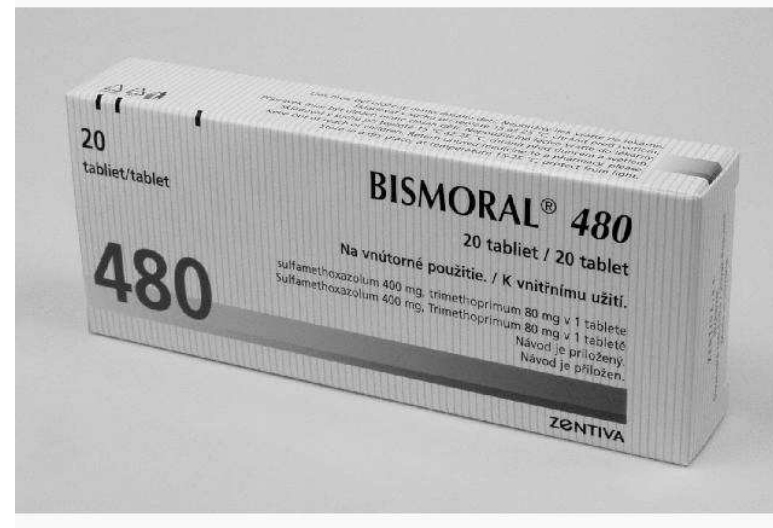
- Působí na syntézu nukleových kyselin u anaerobních bakterií. Kromě nich ale působí také na prvoky (*T. vaginalis*, *E. histolytica*)
- Používá se metronidazol (KLION, ENTIZOL, EFLOLAN) a ornidazol (AVRAZOR, TIBERAL)

## Další skupiny antibakteriálních látek

*Stále jsou vyvíjeny nové látky. Např.:*

- Linezolid –perspektivní protistafylokokové atb

# Ukázky co-tromoxazolu a nitroimidazolů



# Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

- Primární rezistence: všechny kmeny daného druhu jsou rezistentní. Příklad: betalaktamová atb nepůsobí na mykoplasmata, která vůbec nemají stěnu.
- Sekundární rezistence: vznikají necitlivé mutanty, a ty při selekčním tlaku antibiotika začnou převažovat. (Escherichie mohou být citlivé na ampicilin, ale v poslední době výrazně přibývá rezistentních kmenů)

# Mechanismy rezistence

- Mikrob zabrání vniknutí antibiotika do buňky
- Mikrob aktivně vypuzuje atb z buňky
- Mikrob nabídne antibiotiku falešný receptor
- Mikrob enzymaticky štěpí antibiotikum  
(například betalaktamázy štěpí betalaktamová antibiotika)





# Epidemiologicky významné rezistence - 1

- MRSA – methicilin rezistentní stafylokoky. Nevpouštějí do svých buněk oxacilin ani jiné betalaktamy. Mnohé MRSA jsou rezistentní také na další atb (makrolidy, linkosamidy). Citlivé zůstávají glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin).
- VISA, VRSA - stafylokoky částečně nebo úplně rezistentní i na glykopeptidy
- VRE – vankomycin rezistentní enterokoky. Snadno se šíří - enterokoky má spousta lidí ve stolici

# Epidemiologicky významné rezistence - 2

- Producenti ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase). G- bakterie (klebsiely, ale i *E. coli* aj.) mohou tvořit širokospektré betalaktamázy, kde ani účinek inhibitorů není dostatečný. Účinné bývají jen karbapenemy a někdy některá ne-betalaktamová atb.
- MLS rezistence je sdružená rezistence na makrolidy a linkosamidy (a steptograminy), u streptokoků a stafylokoků. U *S. aureus* zatím naštěstí vzácné.

# „Antibiotická politika“, atb střediska

- Používání širokospektrých antibiotik představuje selekční tlak – přežívají rezistentní kmeny bakterií
- V zemích, kde se antibiotika používají volně, bývají vysoké počty rezistencí na antibiotika
- U nás existují „volná antibiotika“, která mohou lékaři předepisovat volně, a „vázaná atb“, jež musí schvalovat antibiotické středisko
- Atb střediska bývají zřizována při velkých nemocnicích. Dělají i poradenskou činnost.

# Metody zjišťování citlivosti in vitro

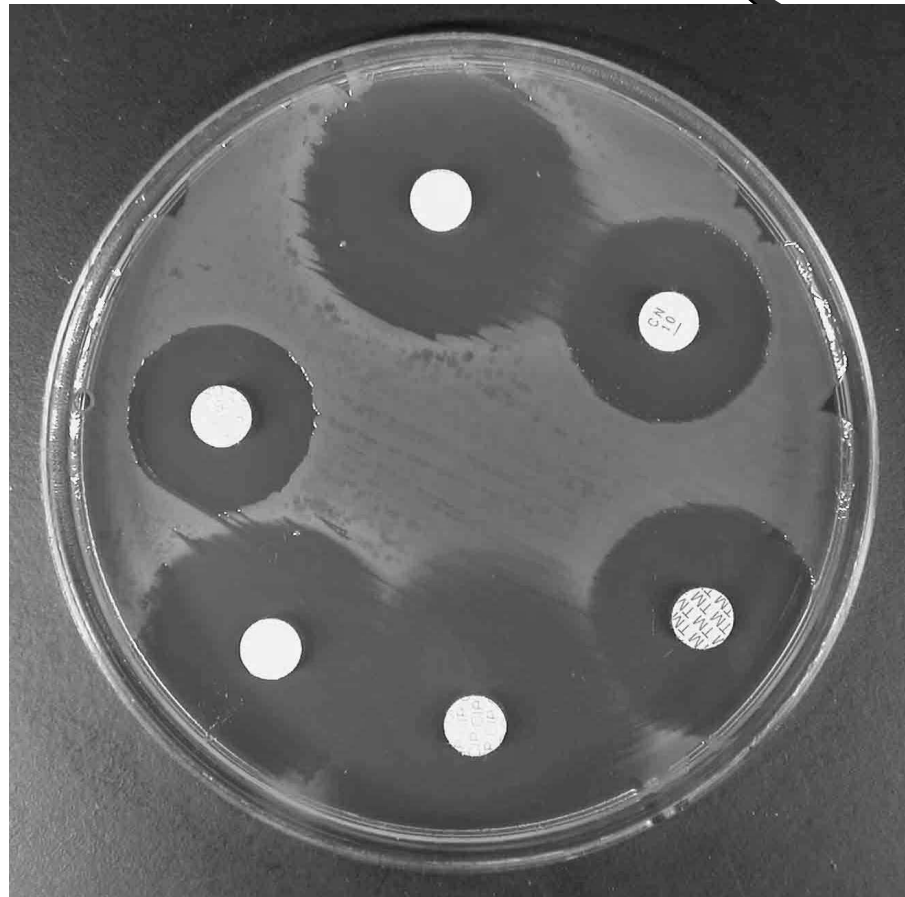
- Zjišťování citlivosti in vitro = v laboratoři
- Nezaručí stoprocentní účinnost léčby
- Přesto vhodné u většiny nálezů kultivovatelných patogenních bakterií
- V běžných případech kvalitativní testy (citlivý - rezistentní)
- U závažných pacientů kvantitativní (zjišťujeme MIC)



# Difúzní diskový test

- Na MH (nebo jiný) agar se štětičkou plošně naočkuje suspenze bakterie
- Pak se nanášejí tzv. antibiotické disky – papírky napuštěné antibiotikem
- Atb difunduje (prostupuje) z disku agarem dál
- Koncentrace atb klesá se vzdáleností od disku
- Pokud mikrob roste až k disku, nebo má jen malou zónu, je rezistentní (necitlivý)
- Je-li kolem disku dost velká zóna citlivosti (větší než stanovená hranice), je citlivý.

# Difúzní diskový test



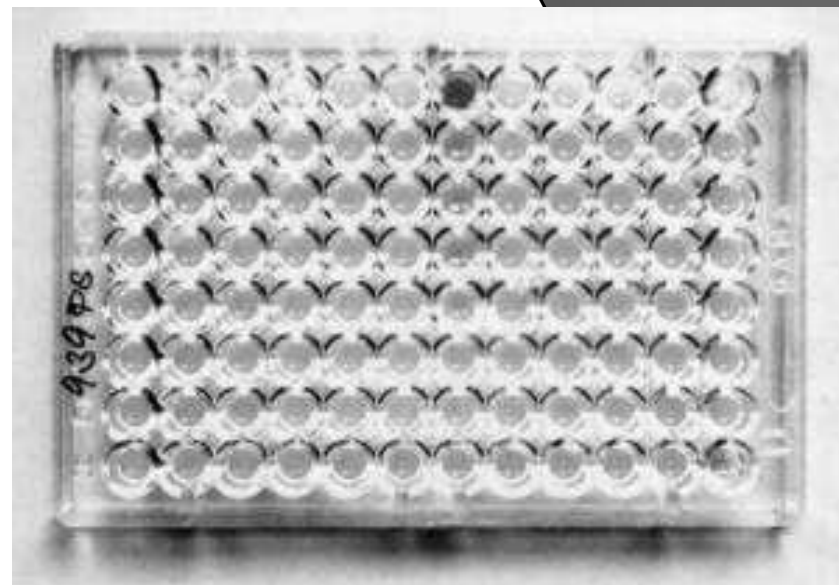
# E-testy

- Podobné difúznímu diskovému testu
- Místo disku se však použije proužek
- V proužku stoupající koncentrace atb od jednoho konce ke druhému.
- Zóna není kruhová, ale vejčitá.
- Test je kvantitativní
- Na papírku je stupnice -> jednoduché odečítání



# Mikrodiluční test

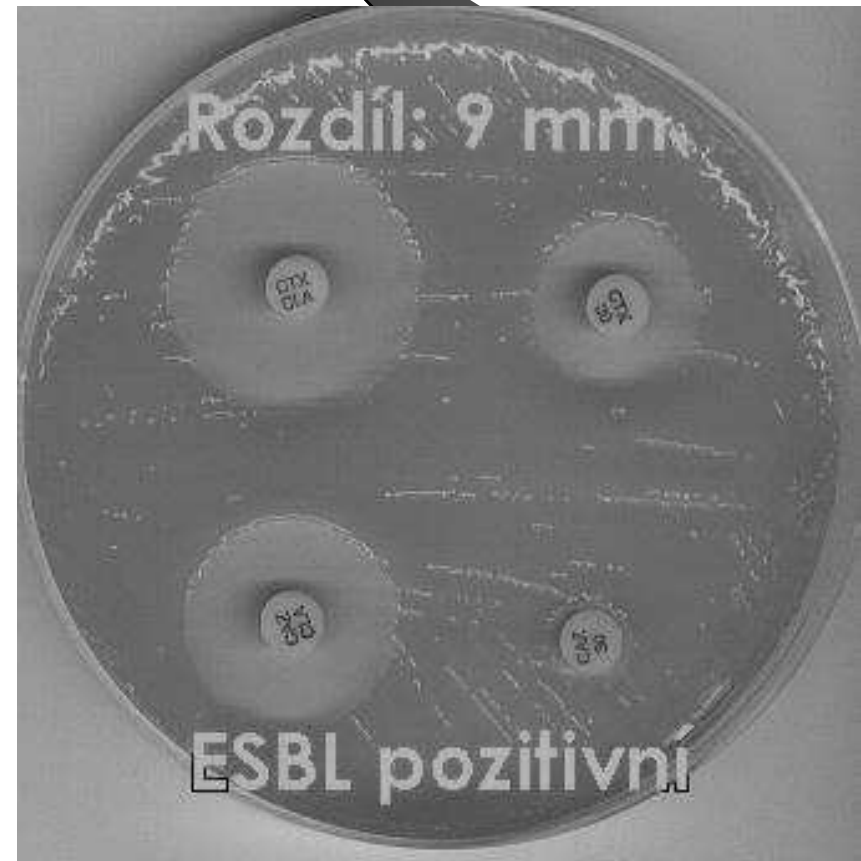
- Atb je v řadě důlků v plastové destičce, koncentrace postupně klesá
- Nejnižší koncentrace, která inhibuje růst, představuje hodnotu MIC
- Jedna destička se zpravidla použije pro jeden kmen, např. 12 antibiotik, každé v 8 různých koncentracích





# Zjišťování faktorů rezistence

- Někdy je lépe speciálními metodami zjišťovat přítomnost konkrétních faktorů rezistence, např. betalaktamázy.
- Může se jednat o diagnostické proužky (chemický průkaz daného enzymu) nebo testy na jiném principu.



Děkuji za pozornost

