

Antimikrobiální terapie



MUDr. Lenka Černohorská, PhD.

Antimikrobiální látky

- **Antibiotika** jsou látky, které působí proti bakteriím
- jiné skupiny:
 - **Antivirotika** - na viry
 - **Antituberkulotika** - na mykobacteria atd.
 - **Antiparazitika** – na parazity

Antibiotika dělíme podle mechanismu účinku do 4 skupin

1. Inhibice syntézy buněčné stěny (PNC, cef.)
 2. Poškození buněčné membrány (polypeptidy)
 3. Inhibice syntézy NK (chinolony)
 4. Inhibice proteosyntézy (tetracykliny)
- ◆ Zásah do bakteriálního metabolismu (sulfonamidy)

Betalaktamová antibiotika

- ◆ Působí na buněčnou stěnu
- ◆ Jsou baktericidní, působí jen na rostoucí bakterie
- ◆ Jsou netoxické, ale mohou alergizovat
- ◆ Patří sem:
 - Peniciliny (PNC, oxacilin, ampicilin, piperacilin)
 - Cefalosporiny (1.-4. generace)
 - Monobaktamy (aztreonam)
 - Karbapenemy (imipenem, meronem)

Glykopeptidová antibiotika

- ◆ Působí také na syntézu buněčné stěny,
Jsou jen na G+
- ◆ Používají se jako rezervní
- ◆ Patří sem **vankomycin** a méně toxický,
ale dražší **teikoplanin**

Polypeptidová antibiotika



- ◆ Působí na cytoplasmatickou membránu
- ◆ Jsou ototoxická a nefrotoxická
- ◆ Polymyxin B se používá jen lokálně (např. součást ušních kapek Otosporin)
- ◆ Polymyxin E – kolistin ve výjimečných případech celkově
- ◆ Rezistentní jsou všechny G+ bakterie, proteus, providencia, morganela a serratia

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)

Makrolidy, linkosamidy, tetracykliny, amfenikoly

- ◆ Působí na proteosynézu, jsou bakteriostatické
- ◆ Makrolidy a linkosamidy jsou vhodné jen pro grampozitivní bakterie (až na výjimky)
- ◆ Tetracykliny a amfenikoly mají široké spektrum, patří k starším antibiotikům, dnes se pro toxicitu užívají méně.

Makrolidy (a azalidy)



- ◆ **I. generace:** erythromycin, v praxi se užívá málo.
- ◆ **II. generace:** roxithromycin; josamycin a spiramycin se nepoužívají
- ◆ **III. generace:** klarithromycin, azithromycin. Azithromycin je vlastně azalid, od ostatních se liší lepším intracelulárním průnikem a dlouhodobým účinkem

Linkosamidy

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

Tetracyklinová antibiotika

- ◆ Poměrně široké spektrum
- ◆ Nesmějí se podávat do 10 let (vývoj zubů)
- ◆ Používají se méně než dříve, ale občas jsou nenahraditelné

Chloramfenikol (amfenikoly)

- Široké spektrum, vynikající průnik do likvoru
- Je výrazně hematotoxický

Analoga kyseliny listové

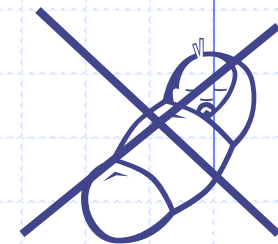
- ◆ Nejběžnější je sulfametoxazol v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem trimetoprimem – ko-trimoxazol – BISEPTOL...
- ◆ Bakteriostatická, špatný průnik do tkání

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.

Chinolony

- ◆ Působí na nukleové kyseliny (inhibice gyrázy)
- ◆ Jsou baktericidní
- ◆ Nepodávat do 15 let (růstové chrupavky)
- ◆ **I. generace** (kyselina oxolinová) a **II. generace** (norfloxacin) jen pro močové infekce
- ◆ Hodně používaná **III. generace** – ofloxacin, ciprofloxacin – i pro systémové infekce



Nitroimidazoly

- ◆ Působí na syntézu NK u anaerobů
- ◆ Působí také na prvoky (*T. vaginalis* aj.)
- ◆ Používá se metronidazol a ornidazol

Další antibiotika

Linezolid –perspektivní protistafylokokové atb

Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

- ◆ **Primární rezistence:** všechny kmeny daného druhu jsou rezistentní.
- ◆ **Sekundární rezistence:** vznikají necitlivé mutanty, a ty při selekčním tlaku antibiotika začnou převažovat

Antimykotika – na kvasinky a plísně

- ◆ Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol aj.
– převážně lokálně (vaginální, kožní záněty)
- ◆ Amfotericin B – celkově (u sepsí)

Antivirotika

- ◆ Antiherpetika – acyclovir...
- ◆ CMV – gancyklovir, foscarnet
- ◆ Chřipka – amantadin, rimantadin...
- ◆ Antiretrovirová terapie – inhibitory RT (nukleosidové+nenukleosidové), inhibitory PT – často v kombinacích
Známé jsou zidovudin, didanosin aj.

Ostatní preparáty

- ◆ Antimalarika – primachin, chlorochin, meflochin...
- ◆ Lepra – dapson
- ◆ Antiparazitika – antiprotozoika, antihelmintika, antiektoparazitika (blíže u parazitů)

Antituberkulotika

- ◆ HRZS,HRZE - úvodní terapie (INH, rifampicin, pyrazinamid, streptomycin, etambutol)+ jiné (např. rifampicin)
- ◆ HRZ,HRE – pokračovací terapie

DODATKY:

MBC (minimální baktericidní koncentrace) je nejmenší koncentrace, která bakterie usmrcuje

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

Primárně bakteriostatická jsou atb, u kterých je MBC mnohonásobně vyšší než MIC. To znamená, že baktericidního efektu nelze v lidském těle dosáhnout

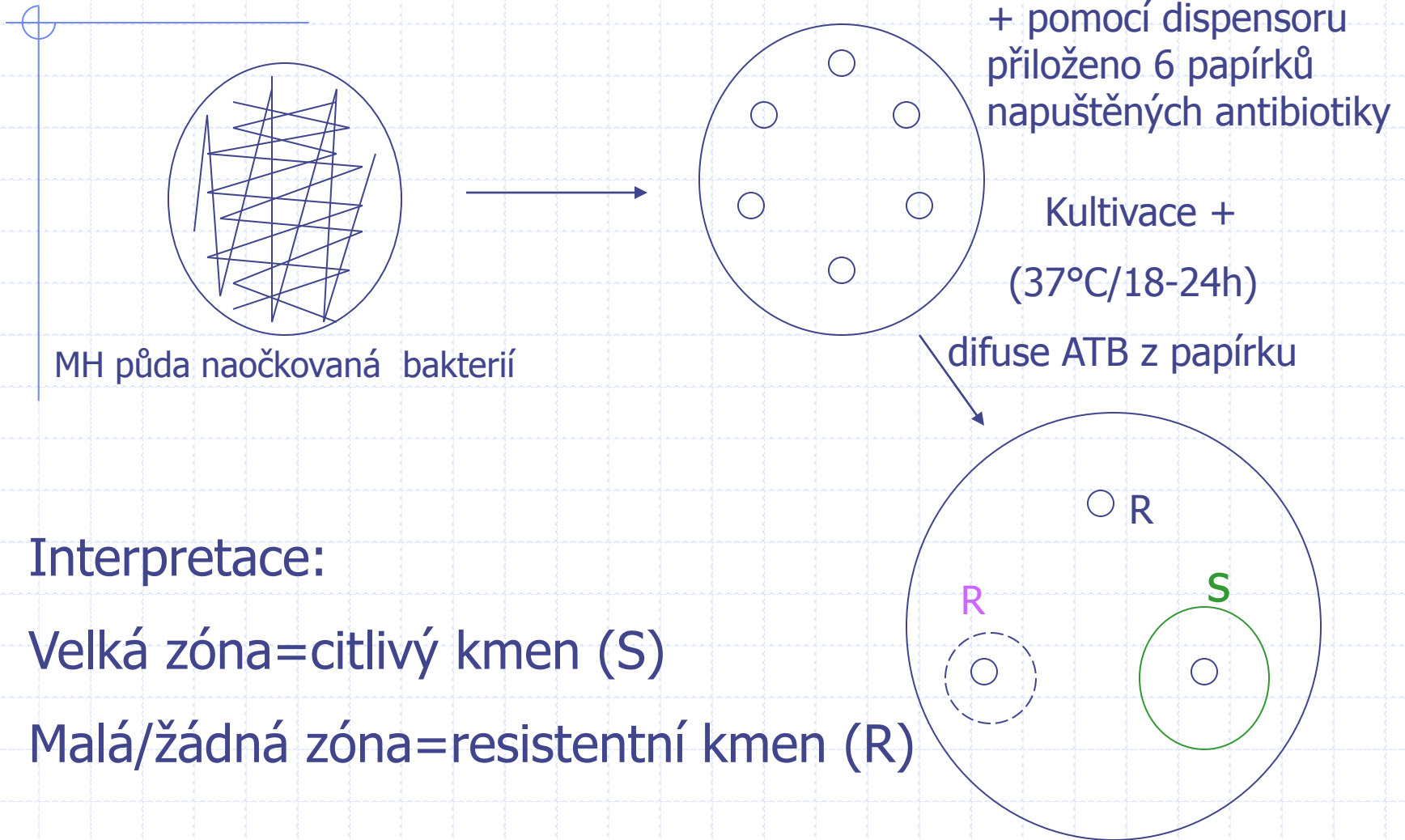
Metody zjišťování citlivosti in vitro

- ◆ Nezaručí stoprocentní účinnost léčby
- ◆ kvantitativní testy (MIC, E-testy) - u závažných pacientů
- ◆ kvalitativní testy (disková difusní metoda) - v běžných případech stačí (citlivý - rezistentní)

Difúzní diskový test

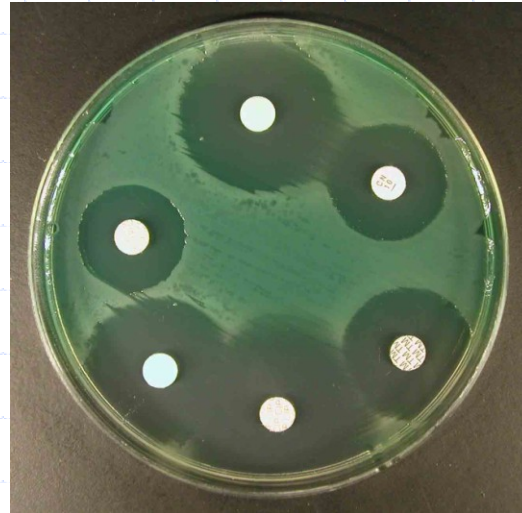
- ◆ Na MH agar se štětičkou naočkuje suspenze bakterie
- ◆ Pak se nanášejí antibiotické disky – papírky napuštěné antibiotikem
- ◆ Atb difunduje (prostupuje) z disku agarem dál
- ◆ Koncentrace atb klesá se vzdáleností od disku
- ◆ Pokud mikrob roste až k disku, nebo má jen malou zónu, je rezistentní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

Diskový difúzní test



Diskový difúzní test

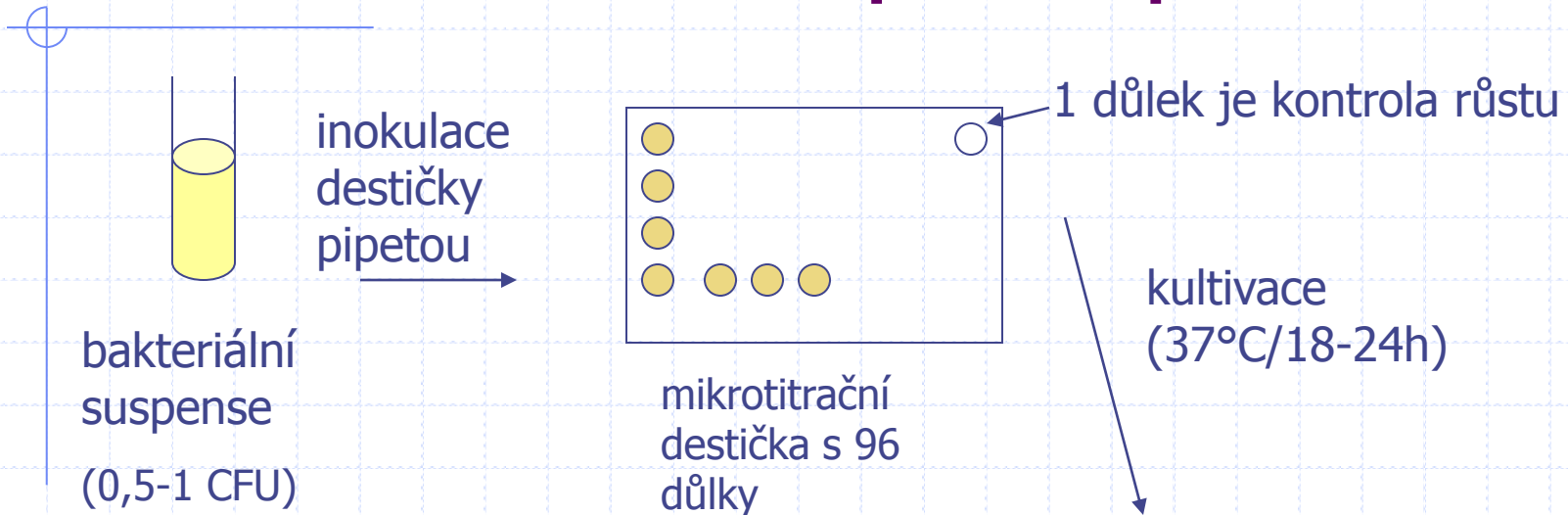
◆ Pacienti v komunitě



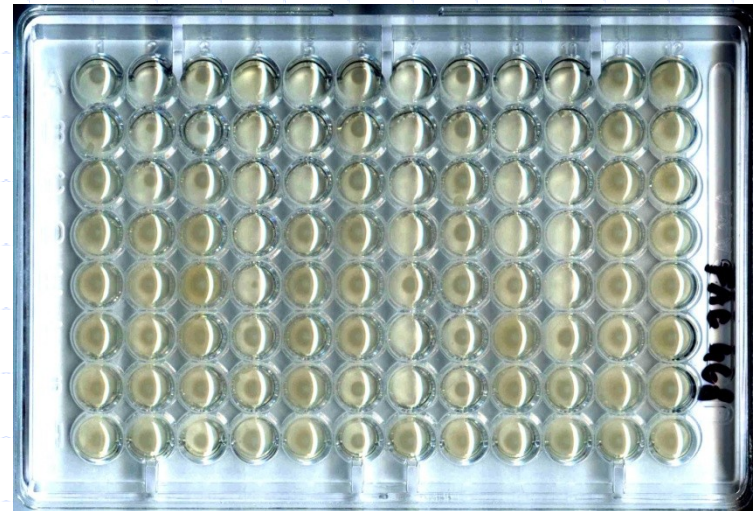
Mikrodiluční test (MIC)

- ◆ Atb je v řadě důlků v plastové destičce, koncentrace postupně klesá
- ◆ Nejnižší koncentrace, která inhibuje růst, představuje hodnotu MIC (první nezkalený důlek)
- ◆ V přiložené šabloně je zpravidla označen **breakpoint**. Je-li MIC nižší než breakpoint, je kmen citlivý. Je-li MIC vyšší, je rezistentní
- ◆ Jedna destička se zpravidla použije pro jeden kmen, např. **12 antibiotik**, každé v 8 různých koncentracích (*dvanácté jen v sedmi, rohový důlek vpravo nahoře je kontrola růstu*)

MIC – Pracovní postup



odečet



Interpretace testu

64	Model
32	šablony
16	mikrodil.
8	testu
4	Break-
2	point je
1	roven 8
0,5	

64	<input type="radio"/> Kmen
32	<input type="radio"/> jasně
16	<input type="radio"/> citlivý
8	<input type="radio"/> MIC je
4	<input type="radio"/> mnohem
2	<input type="radio"/> nižší než
1	<input type="radio"/> break-
0,5	<input type="radio"/> point

64	<input type="radio"/> Kmen
32	<input checked="" type="radio"/> jasně
16	<input checked="" type="radio"/> rezis-
8	<input checked="" type="radio"/> tentní
4	<input checked="" type="radio"/>
2	<input checked="" type="radio"/>
1	<input checked="" type="radio"/>
0,5	<input checked="" type="radio"/>

PEN	AMS	CXT	CLI	CMP	MTR	PEN	AMS	CXT	CLI	CMP	MTR
4	64	128	32	64	64	4	64	128	32	64	KR
2	32	64	16	32	32	2	32	64	16	32	32
1	16	32	8	16	16	1	16	32	8	16	16
0.5	8	16	4	8	8	0.5	8	16	4	8	8
0.25	4	8	2	4	4	0.25	4	8	2	4	4
0.125	2	4	1	2	2	0.125	2	4	1	2	2
0.063	1	2	0.5	1	1	0.063	1	2	0.5	1	1
0.031	0.5	1	0.25	0.5	0.5	0.031	0.5	1	0.25	0.5	0.5

Interpretace MIC - antibiogram – jde do ruk klinikovi!

PEN (penicilin)....4.....resistentní

AMS (unasyn).....2.....citlivý

E-testy

- ◆ Podobné difúznímu diskovému testu
- ◆ Místo disku se 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 (*viz obrázek na další obrazovce*)

E-test: ukázka

© Dr. med. T. Pietzker, Ulm

- Hodnota MIC je 0,75 mg/l (tam, kde okraj zóny kříží stupnici)



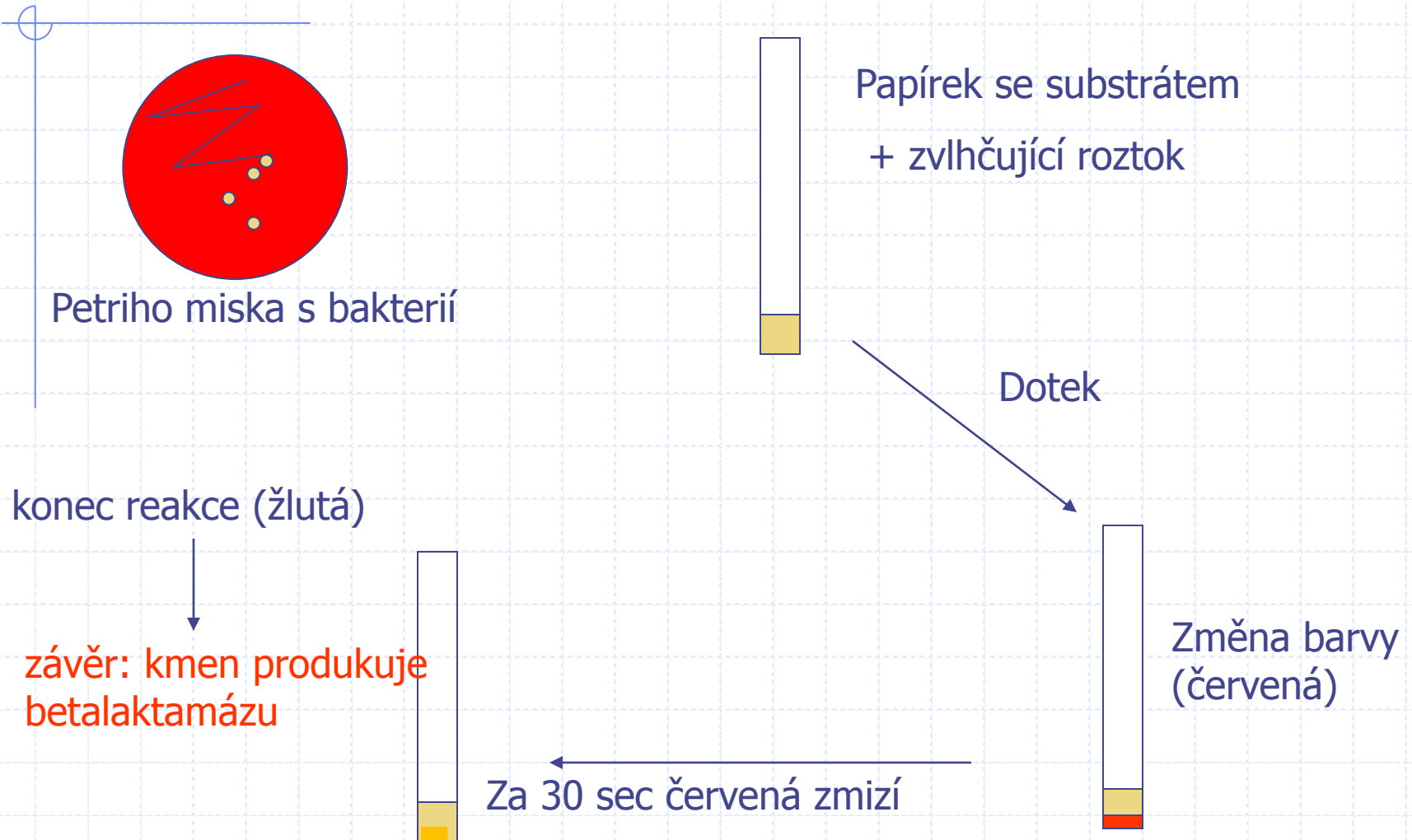
Zjišťování faktorů rezistence

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

Testování kmenů na produkci běžných betalaktamáz

- U neisserií, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*
 - ◆ rozkládá betalaktamová ATB
 - ◆ terapie je možná ATB s inhibitory betalaktamáz jako je klavulanát, sulbactam...

Detekce obyčejné betalaktamázy



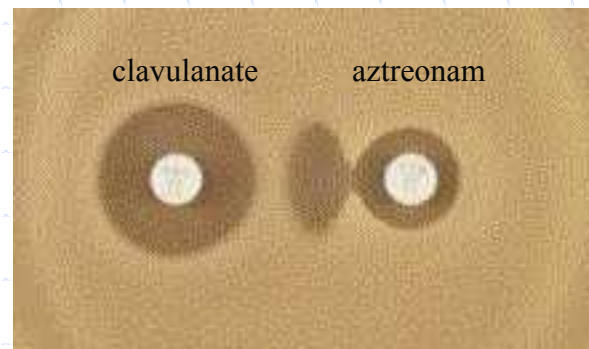
ESBL (extended spectrum betalactamase)

- ◆ *E. coli*, *K. pneumoniae* atd.
- ◆ ESBL rozkládá betalaktamová ATB – levná
- ◆ Terapie je omezena na karbapenemy, aminoglykosidy (časté než. účinky) - drahá
- ◆ Problém JIP, velkých nemocnic

Nyní se vyskytuje i tzv. AmpC betalaktamáza, u níž lze do terapie použít i cefalosporiny IV. generace. Nejnovější trend směřuje k metalo- β -laktamázám, které štěpí i karbapenemy.

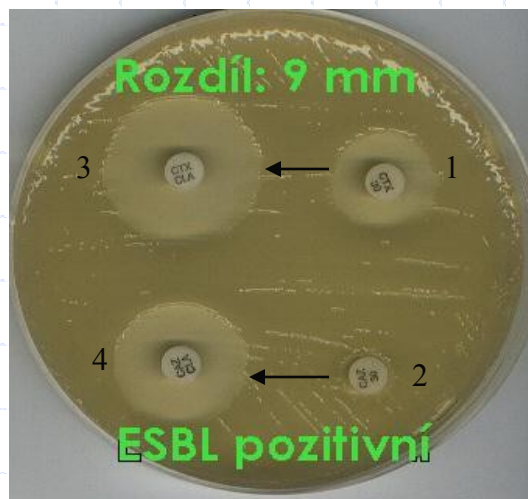
ESBL – screening

- ◆ vzniká hříbek (inhibice růstu mezi disky – vlivem synergismu 2-3 antibiotik jako je aztreonam, AMC, ceftriaxon)



ESBL detekce (CLSI)

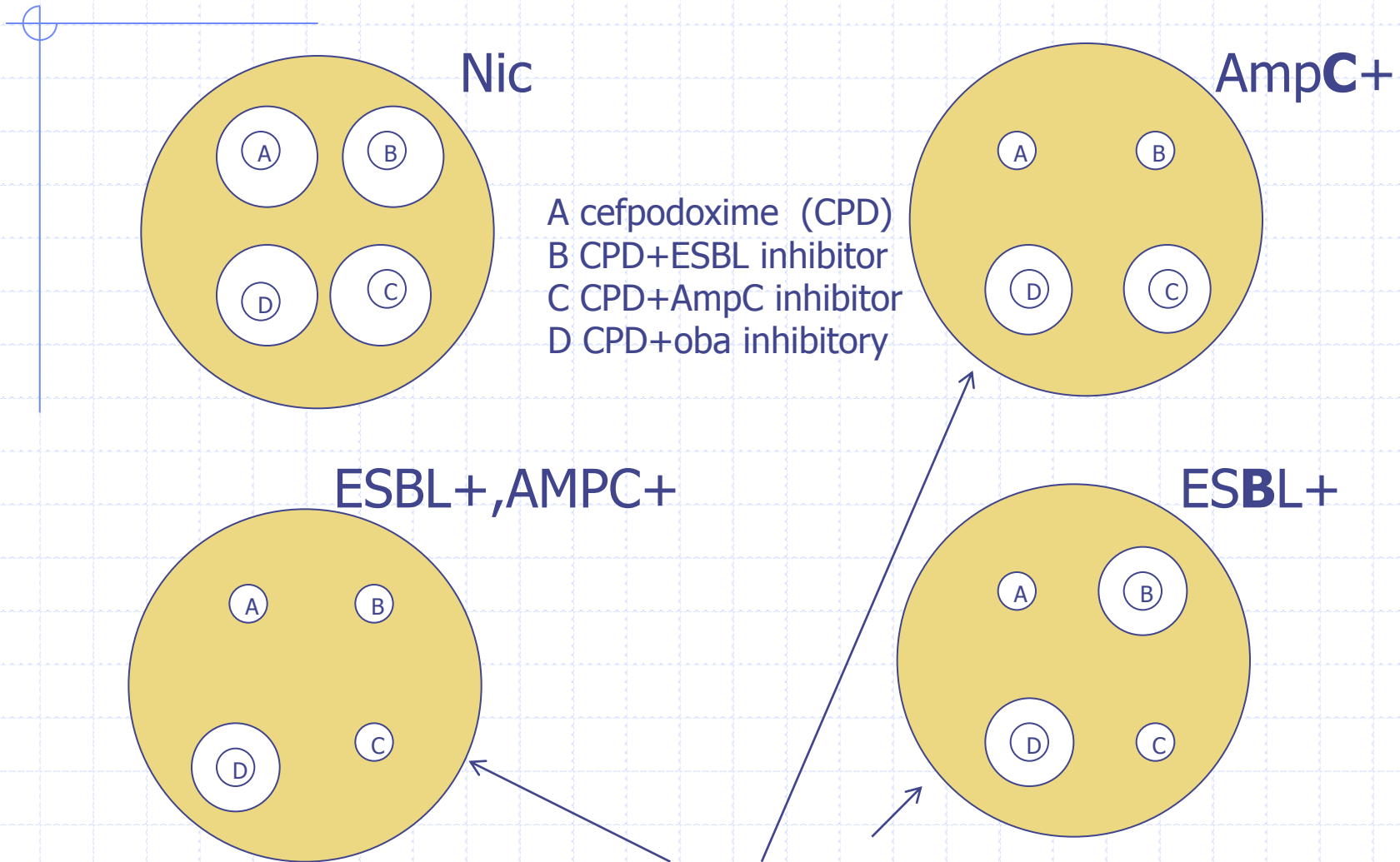
- ◆ 4 disky: Cefotaxim (1) a ceftazidim (2), cefotaxim s klavulanátem (3) a ceftazidim s klavulanátem (4)
- ◆ Rozdíl mezi cefalosporiny (1,2) a cefalosporiny krytými klavulanátem (3,4) je větší než 5mm



Porovnej

1 s 3 a 2 s 4

Detekce ESBL a AmpC pomocí A,B,C,D disků



Interpretace: porovnejte zóny, pokud je zvětšení o 5 mm, pak interpretujte dle schématu