



ROZDĚLENÍ ANTIMIKROBIÁLNÍCH LÁTEK, VYŠETŘOVÁNÍ CITLIVOSTI

M.Hanslianová
Antibiotické středisko
OKM FN Brno

Antimikrobiální látky

- I. **Antibiotika**
- II. Antimykotika
- III. Antiparazitika
- IV. Antivirotika

Antibiotika

- = léčiva používaná k profylaxi a terapii infekčních onemocnění vyvolaných baktériemi
- Mají jedinečné postavení ve skupině léčiv- ovlivnění nejen léčeného jedince

Antibiotika

Léčiva používaná k profylaxi a terapii infekčních onemocnění

- 1) Účinek na mikroorganismus (baktérie)
- 2) Účinek na makroorganismus
- 3) Účinek na prostředí

1) Účinek na mikroorganismus

Zástava růstu nebo usmrcení mikroorganismu

➤ **Antibiotika
bakteriostatická**

- Zastavují růst a množení mikrobů
- Účinek reverzibilní
- Klinický efekt pomalejší
- Tetracykliny, makrolidy, linkosamidy

➤ **Antibiotika
baktericidní**

- Usmrcení mikrobiální buňky
- Účinek ireverzibilní
- Rychlý klinický efekt
- Betalaktamy, aminoglykosidy, chinolony

2) Účinek na makroorganismus

- Selektivní toxicita, **ale** - vždy je ovlivněn i makroorganismus - nežádoucí účinky
- NÚ alergické
- NÚ toxické
- NÚ biologické





➤ **NÚ alergické**

- Při alergii na peniciliny existuje asi 5-10% pravděpodobnost zkřížené reakce i na karbapenemy a cefalosporiny
- Opačně se alergie na peniciliny předpokládá a jejich podání je konrtaindikované bez předchozích testů


➤ NÚ toxické

- jsou závislé na druhu použité látky, její dávce, způsobu aplikace a současném stavu makroorganismu
- Neurotoxická (aminoglykosidy-ototoxická)
- Hepatotoxická (tetracykliny)
- Nefrotoxická (aminoglykosidy, vankomycin, amfotericin B)
- Hematotoxická (chloramfenikol)
- Lokální toxicita (Synercid-flebitidy)



➤ **NÚ biologické**

- Ovlivnění fyziologické mikroflóry organismu
- Neexistuje antibiotikum, které by cíleně zasáhlo **pouze** určitého patogena a nemělo současně vliv na mikroorganismy těla vlastní!!

- 
-
- ❑ Přemnožení endogenních potenciálních patogenů (postantibiotická kolitida *Clostridium difficile*, kandidové superinfekce)
 - ❑ Exogenní superinfekce (polyrezistentní nozokomiální patogeny)



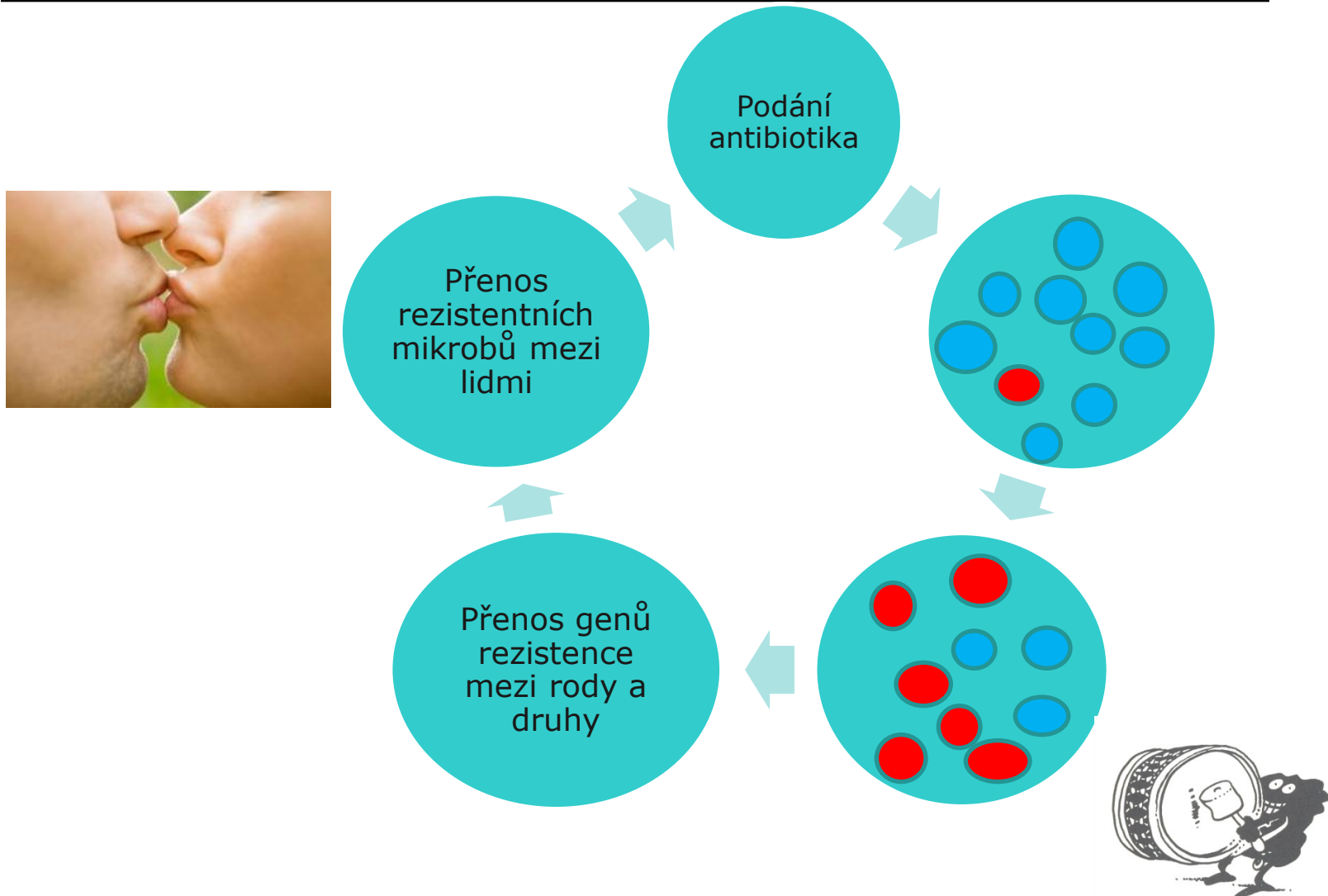
Poruchy fyziologické mikroflóry mohou vést k závažným onemocněním, často těžším, než byla základní choroba


3) Účinek na prostředí= ekologický účinek antibiotik

○ Vznik a šíření rezistentních bakteriálních kmenů!!!!

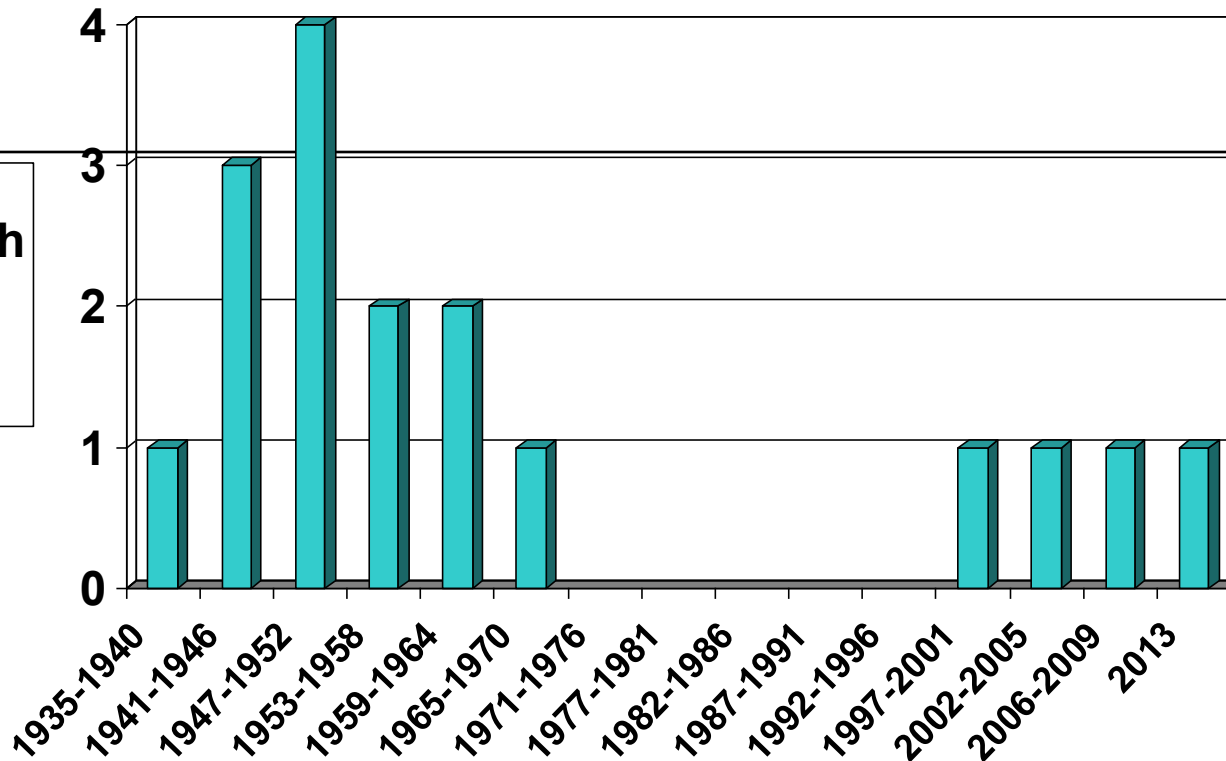
○ Antibiotika mají ve skupině léčiv unikátní postavení- jejich podání ovlivňuje nejen makroorganismus, jehož infekce je léčena, ale celou populaci

Mechanismus vzniku a šíření rezistence



- 
-
- Největším rizikem pro vznik rezistence je neadekvátní podávání antibiotik
 - Nesprávné indikace podání (respirační virózy)
 - Nesprávné dávkování (velikost dávky, dávkovací interval...)

počet nových skupin antibiotik



1935-1940: sulfonamidy

1941-1946: peniciliny, aminoglykosidy, cefalosporiny

1947-1952: chloramfenikol, tetracykliny,
makrolidy, linkosamidy

1953-1958: glykopeptidy, rifamyciny

1959-1964: nitroimidazoly, chinolony

1965-1970: trimetoprim

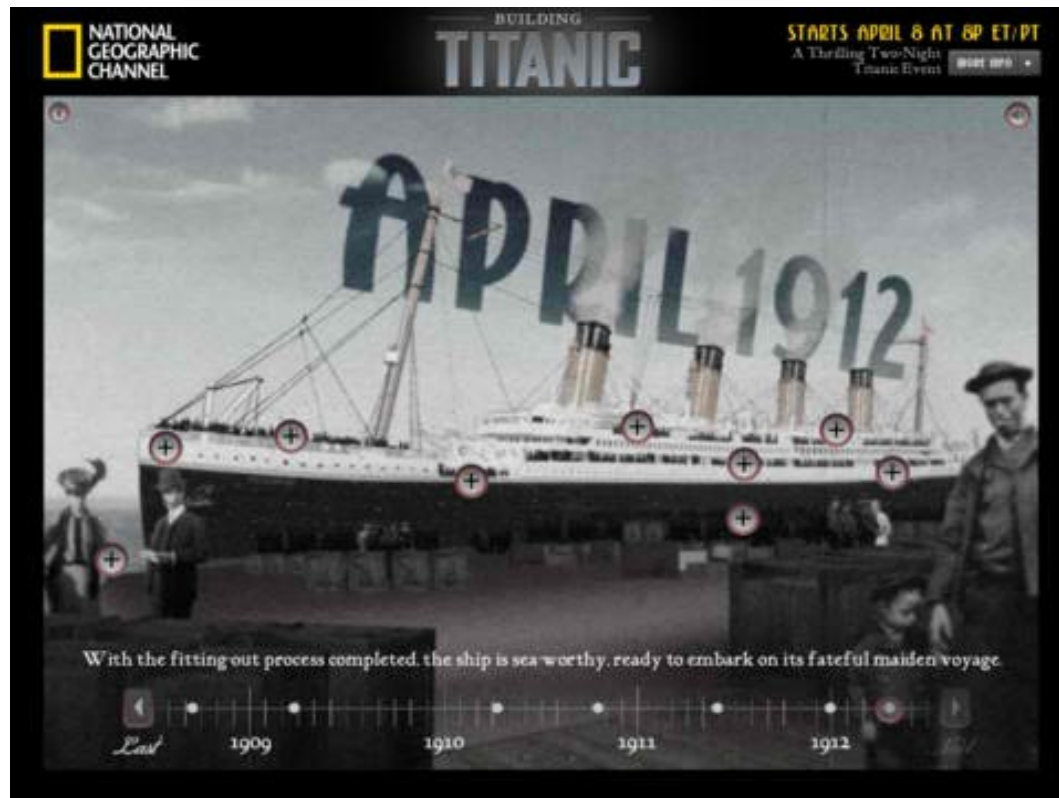
1997-2001: oxazolidinony

2002-2005: lipopeptidy

2006-2009: glycylycykliny


2013: makrocyclická antibiotika

Nová antibiotika?



Betalaktamová antibiotika

- Obsahují betalaktamový kruh
- Inhibice syntézy buněčné stěny-
baktericidní
- Zanedbatelná toxicita (lze podávat i
novorozencům, těhotným a lidem
s poruchami orgánových funkcí)
- Alergické reakce, zkřížené alergie

- 
-
- 1) Peniciliny
 - 2) Cefalosporiny
 - 3) Karbapenemy
 - 4) Monobaktamy



○ Peniciliny:

- Stále 100% účinnost vůči *Streptococcus pyogenes*
- Rozšířené antimikrobiální spektrum u preparátů s inhibitorem betalaktamázy (Augmentin, Unasyn, Tazocin)



- Cefalosporiny:

- I-IV generace

- Od I do III generace klesá účinnost na grampozitivní bakterie a stoupá účinnost na gramnegativní bakterie

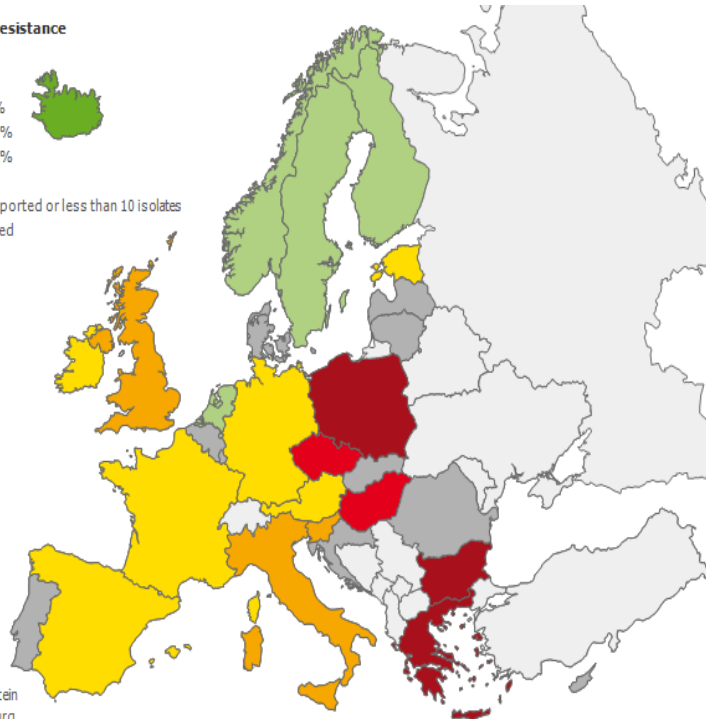
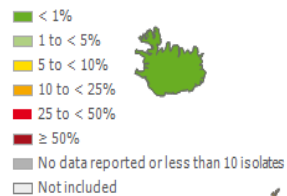
- IV generace- G+ i G-

Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k CEF III, EARS-net, srovnání let

2005

2014

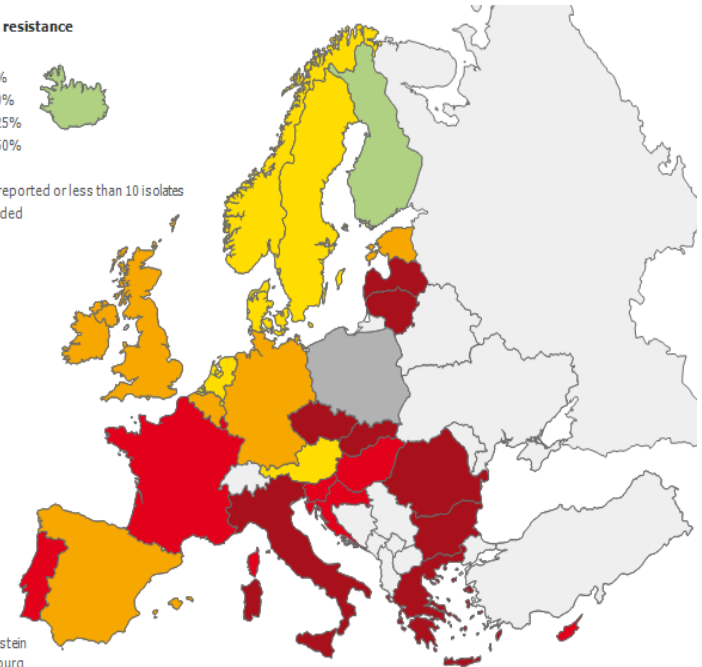
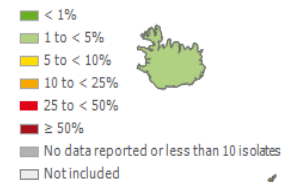
Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

Rezistence

○ = necitlivost mikroorganismů k antimikrobiálním látkám

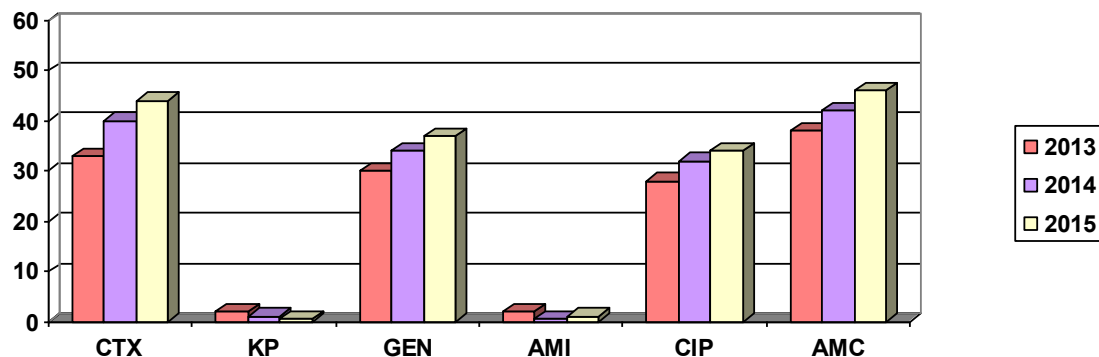
- 1) Primární (přirozená)
- 2) Získaná

- Změna cílové molekuly
- Zhoršený průnik antibiotika do buňky
- Aktivní eflux
- **Inaktivace vlivem bakteriálních enzymů (betalaktamázy)**

Betalaktamázy

- Betalaktamázy úzkého spektra
- Betalaktamázy širokého spektra (**ESBL**, AmpC, KPC, MBL)

%rezistence *Klebsiella* spp. k vybraným antibiotikům, PMDV, FN Brno



	CTX /CTZ*	KP**	GEN	AMI	CIP	AMC /PPT***
ESCO	17	<0,5	10	<1	18	20
KLSP	44	<1	37	1	34	46
PSAE	14	15/14	17	4	23	17

2015

AMC=amoxicili/kys.klavulanová, AMI=amikacin, CIP=ciprofloxacín, CTX=cefotaxim, CTZ=ceftazidim, GEN=gentamicin, PPT=piperacilin/tazobaktam, KP=karbapenemy

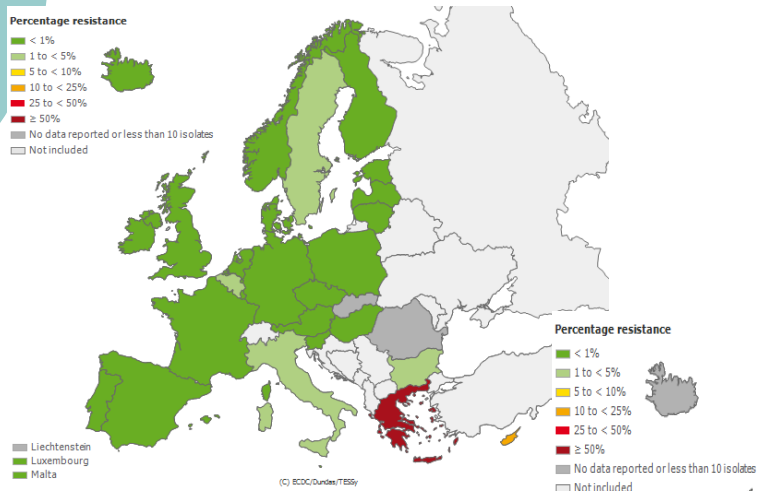


- Karbapenemy:

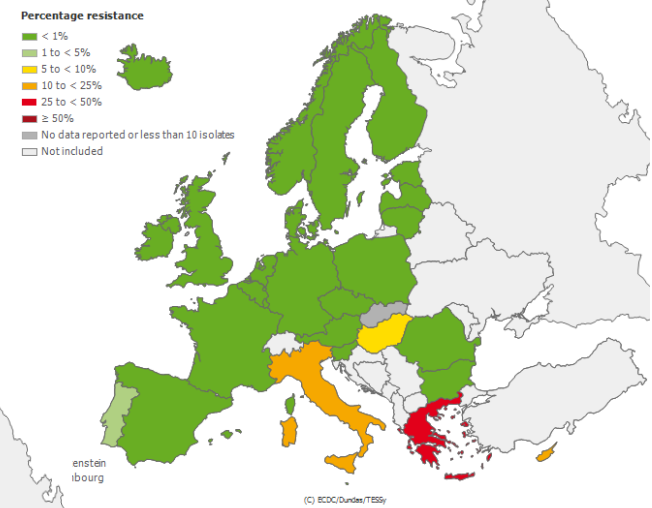
- Rezervní antibiotika zejména u infekcí vyvolaných enterobaktériemi!!

Rezistence *Kl.pneumoniae* ke karbapenemům, EARS-net, srovnání let

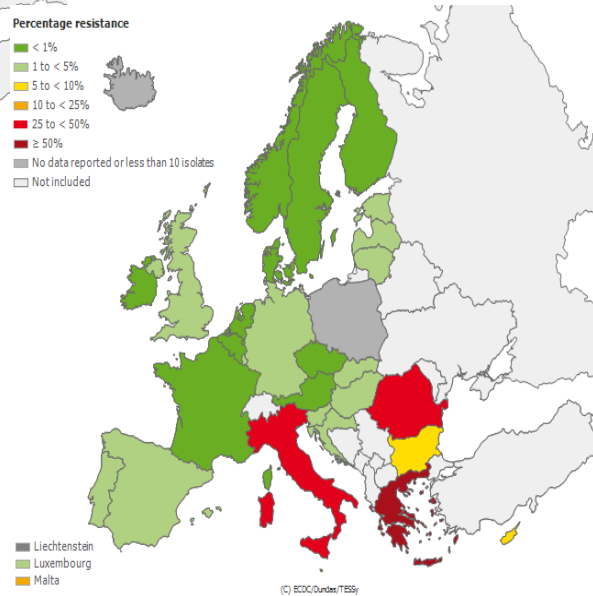
2009



2010



2014



Makrolidy

- erythromycin, klarithromycin, azithromycin
- Inhibice proteosyntézy-bakteriostatické
- Lék volby u alergiků na penicilinová antibiotika
- Účinek na tzv. „atypické mikroby“ (mykoplasmata, ureoplasmata, chlamydie, legionely)

Linkosamidy

- (linkomycin), klindamycin
- Inhibice proteosyntézy-
bakteriostatické
- Výborný průnik do kostní tkáně
- Možnost vzniku
pseudomembranózní kolitidy
vyvolané *Clostridium difficile*

Tetracykliny

- tetracyklin, doxycyklin
- Inhibice proteosyntézy-
bakteriostatické
- Účinek na tzv. „atypické
patogeny“ (mykoplasmata,
ureoplasmata, chlamydie, legionely)
- KI u dětí do 8 let
- Glycylcykliny- nová řada
tetracyklinů- **tigecyklin**

Aminoglykosidy

- gentamicin, tobramycin, amikacin
- Inhibice proteosyntézy- baktericidní!
- Pouze parenterální
- Nefrotoxické, ototoxické- nutnost měření hladin
- Prokázaná synergie s betalaktamy

Amfenikoly

- chloramfenikol
- Inhibice proteosyntézy-
bakteriostatický
- Výborné průniky do tkání včetně
likvoru
- Toxicita, zejména útlum kostní
dřeně (reverzibilní, ireverzibilní)
- Omezený pouze na některé indikace

Polypeptidy

- kolistin
- Porucha funkce buněčné membrány- baktericidní
- Toxické- nefrotoxicita
- V současné době **jediné** fungující antibiotikum u polyrezistentních kmenů gramnegativních bakterií

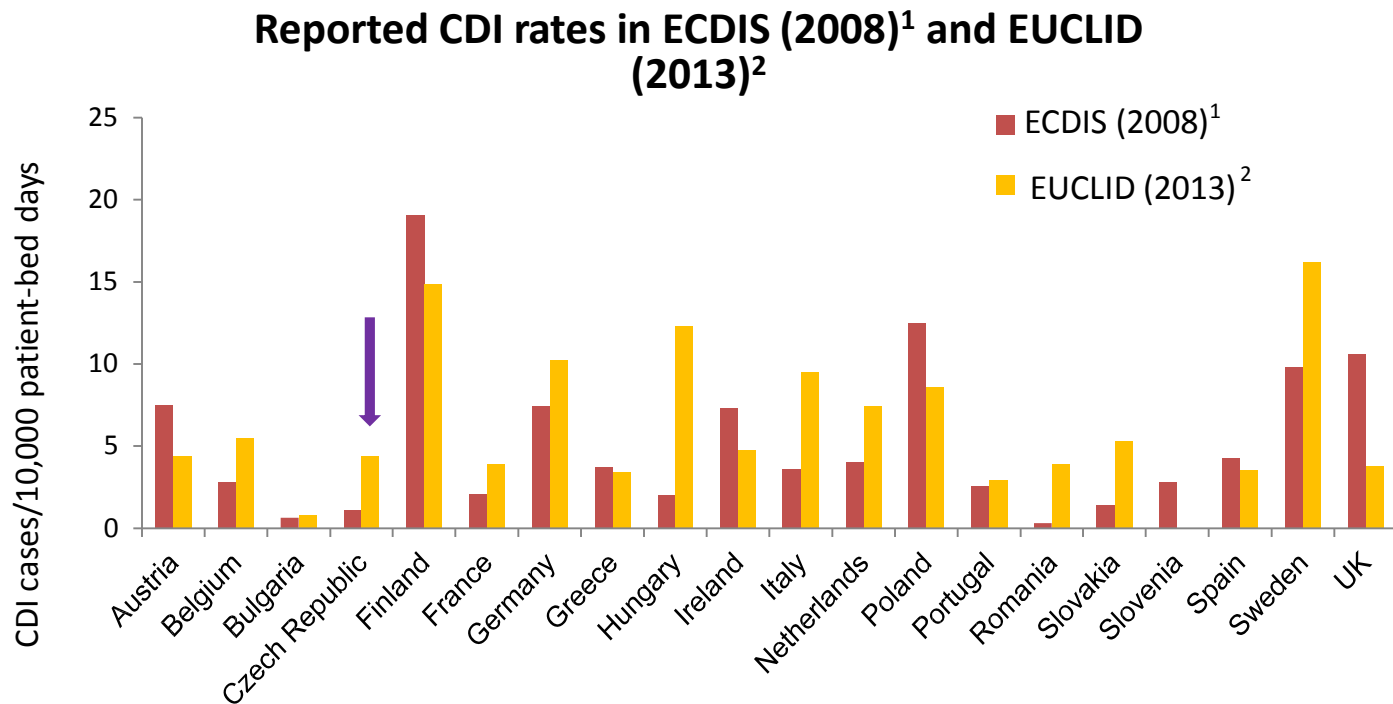
Glykopeptidy

- vankomycin, teikoplanin, dalbavancin
- Inhibice syntézy buněčné stěny- baktericidní
- Rezervní antibiotika pro rezistentní stafylokoky a enterokoky
- Nefro-, ototoxicita

Chinolony

- ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin
- Inhibice syntézy nukleových kyselin- baktericidní
- Antibiotika ohrožená v současné době výrazným vzestupem rezistence
- Selektory rezistentních kmenů
- **Kolitida vyvolaná *Cl.difficile***

Comparison of reported CDI rates between two large European studies



- Mean of 6.6 cases/10,000 patient-bed days in EUCLID (482 hospitals)² compared with mean of 4.1 cases/10,000 patient-bed days reported by ECDIS (87 hospitals)¹

ECDIS, European *C. difficile* infection surveillance network; EUCLID, European, multi-centre, prospective, bi-annual point-prevalence study of *C. difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea

1. Bauer MP, et al. Lancet 2011;377:63–73;
2. Davies KA, et al. Poster presented at ECCMID 2013; LB2968.

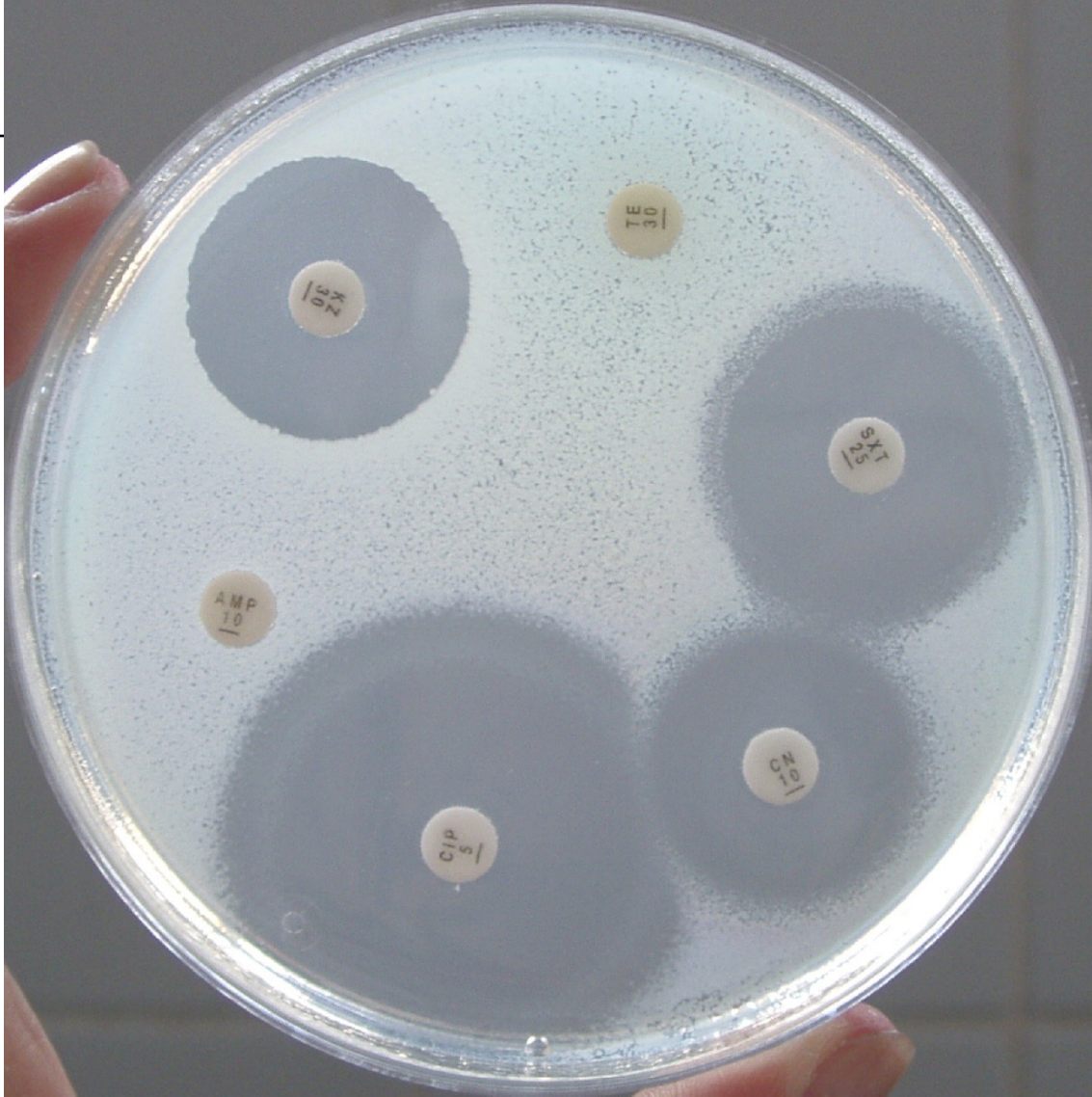
Ostatní antibiotika

- 1) Ansamyciny- rifampicin
- 2) Sulfonamidy- kotrimoxazol
- 3) Nitroimidazoly- metronidazol
- 4) Nitrofurany- nitrofurantoin
- 5) Streptograminy- Synercid
- 6) Oxazolidinony- Zyvoxid

Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům

1) **Disková difuzní metoda**


Stanoví se citlivost nebo rezistence podle toho, zda vyšetřovaná bakterie ve stanovené koncentraci buněk na agarové půdě vytvoří nebo nevytvoří přípustnou inhibiční zónu kolem disku s určitou koncentrací antibiotika po předepsané době inkubace



1) Půdy


- Mueller Hinton agar (MHA)-
nejpoužívanější, nízký obsah
antagonistů antibiotik
- MHA+ 5% ovčí krve- pro náročnější
baktérie (pneumokoky,
streptokoky, meningokoky)
krev- ovlivňuje výsledky citlivosti!



- 
-
- Obohacené půdy pro některé náročnější bakterie- haemofily- HTM, gonokoky
 - Ph půdy, výška půdy


2) Inokulum

- Zásadním způsobem ovlivňuje výsledek diskové difuzní metody
- Koncentrace inokula- 0,5-1 McFarlandova zákalového standardu (1,5-3x 10 na 8 buněk/ml)
- Správné inokulum= splývavý růst kmene

- 
-
- Očkování na suché půdy vytemperované na pokojovou teplotu
 - Očkování přelitím
 - Očkování roztěrem

3) Antibiotické disky

- Sestavy antibiotik podle vyšetřované bakterie (doporučené sestavy-NRL pro antibiotika)
- Základní a rozšířené řady
- Sestavy antibiotik podle klinického materiálu
- Terapeutické disky, diagnostické disky

- 
-
- Inkubace 18-24 hodin při 36 st.C
 - Aerobní, anaerobní, mikroaerofilní (5% CO₂) prostředí
 - Hodnocení inhibiční zóny- porovnání s hraničními hodnotami pro citlivé kmeny
 - Kvalitativní a **kvantitativní** hodnocení

-
- U některých kmenů a některých materiálů je disková difuzní metoda nedostačující, nutno vyšetřit MIC- minimální inhibiční koncentraci!
 - **MIC**= nejnižší koncentrace antimikrobiální látky, která je schopna zastavit růst bakterie
 - **MBC**= nejnižší koncentrace antibiotika, která je schopna usmrtit bakterii


Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům

2) **Diluční mikrometoda**

hodnotí se MIC v jamkách mikrotitrační destičky, které obsahují zvolené koncentrace antibiotik v bujónu

MIC= první nezkalená jamka mikrotitrační destičky



- 
-
- Inokulum (ředění 1:10)
 - Očkování
 - Inkubace
 - Sestavy antibiotik

MIC- výhody

- Hodnota MIC důležitá pro některé kmeny a diagnózy
- Nutnost stanovení MIC pro některá antibiotika a mikroby (vankomycin-stafylokoky, kolistin-G- bakterie)
- Klinické breakpointy:
Streptococcus pneumoniae-meningitis x pneumonie

MIC- nevýhody


- Obtížné stanovení různých typů rezistence a produkce betalaktamáz



E test

- Plastikový proužek napuštěný antibiotikem ve stoupající koncentraci
- MIC- odečítá se v místě, kde inhibiční zóna protíná proužek



- 
-
- Vyšetření citlivosti resp. rezistence k antibiotikům má řadu úskalí a vyžaduje erudici a přesnost
 - Ideální je kombinace více metod v laboratoři