

# ROZDĚLENÍ ANTIMIKROBIÁLNÍCH LÁTEK, VYŠETŘOVÁNÍ CITLIVOSTI

---

Linda Drábková

ÚLM- OKMI 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 při terapii antibiotiky (ekologické nežádoucí účinky)

# Antibiotika

- 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

- NÚ alergické
- NÚ toxické
- NÚ biologické



## ➤ NÚ alergické

- Neadekvátní reakce makroorganismu na podání antibiotika (exantém, otoky, anafylaxe)
- Nejčastější: alergie na peniciliny; 5-10% pravděpodobnost zkřížené reakce i na karbapenemy a cefalosporiny
- Opačně se alergie na peniciliny předpokládá a jejich podání je kontraindikované bez předchozích testů

## ➤ NÚ toxické

- jsou závislé na druhu použité látky, její dávce, způsobu aplikace a současném stavu makroorganismu
- Neurotoxicita (aminoglykosidy-ototoxicita)
- Hepatotoxicita (tetracykliny)
- Nefrotoxicita (aminoglykosidy, vankomycin, amfotericin B)
- Hematotoxicita(chloramfenikol)
- Lokální toxicita (flebitidy)



## ➤ NÚ biologické

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

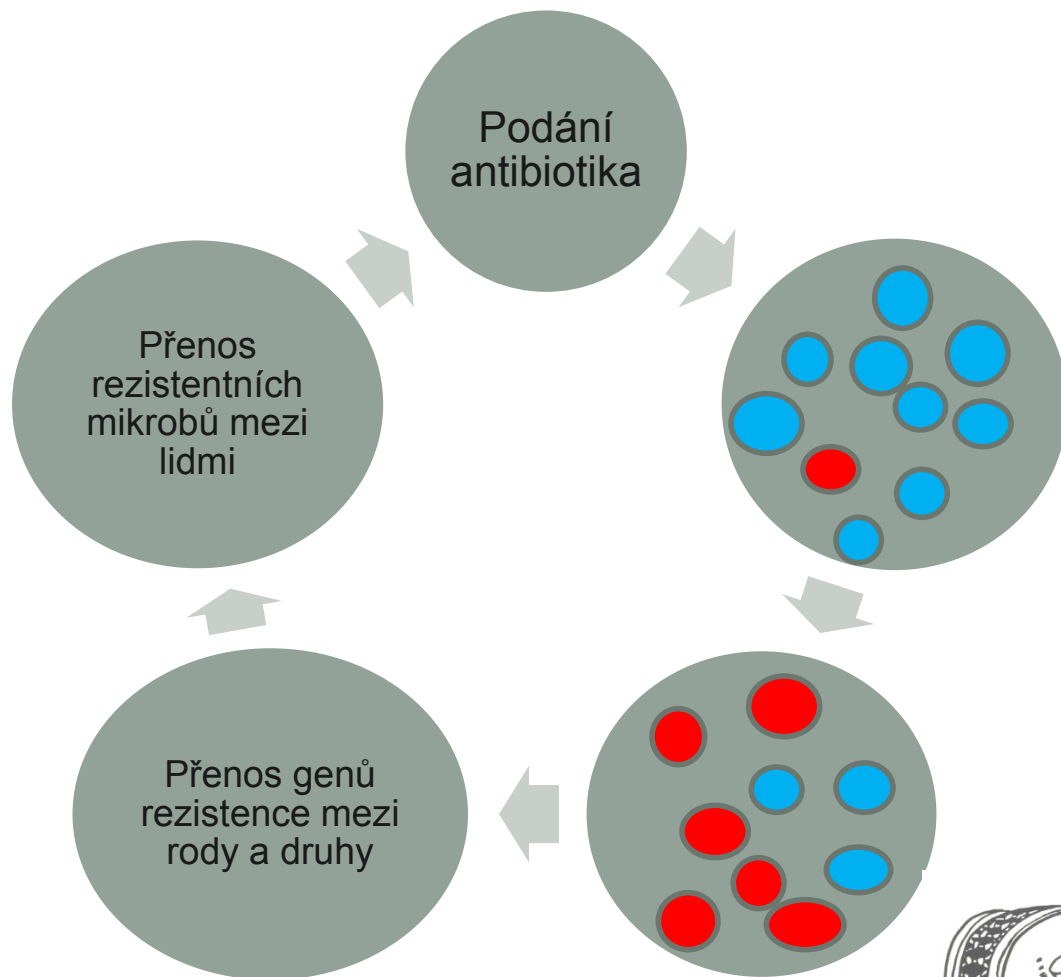
- Přemnožení endogenních potenciálních patogenů (postantibiotická kolitida- *Clostridium difficile*, kandidové superinfekce)
- Exogenní superinfekce (polyrezistentní nozokomiální patogeny)

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 neadekvátního podávání antibiotik je vznik rezistence!!!
- Nesprávné indikace podání- respirační virózy, nesprávná indikace vzhledem k vyvolávajícímu agens
- Nesprávné dávkování- velikost dávky, dávkovací interval, příliš krátké nebo příliš dlouhé podávání antibiotik

# Rezistence

- necitlivost mikroorganismů k antimikrobiálním látkám
  - 1) Primární(přirozená)- *Proteus* spp.- rezistence k tetracyklinům
  - 2) Získaná- vzniklá změnami v mikrobiální buňce působením selekčního tlaku antibiotik

# Mechanismy rezistence

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

# Betalaktamázy

- Enzymy štěpící betalaktamová antibiotika
- Betalaktamázy úzkého spektra
- Betalaktamázy širokého spektra (**ESBL**, AmpC, KPC, MBL)



- Rezistence k antibiotikům představuje závažný problém současné medicíny a roste mnohem rychleji, než jsou vyvíjena nová antibiotika!!!

## Pan-resistant CRE reported in Nevada

Filed Under: **Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae;**  
**Antimicrobial Stewardship; NDM-1**

Chris Dall | News Reporter | CIDRAP News | Jan 13, 2017

[f Share](#)

[t Tweet](#)

[in LinkedIn](#)

[✉ Email](#)

[🖨 Print & PDF](#)

A deadly infection that a Nevada woman brought back with her from India is providing an example of the type of "nightmare" bacteria that infectious disease experts have been warning about.

In a report today in the Centers for Disease Control and Prevention's (CDC's) *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, investigators say the infection was caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE), a multidrug-resistant organism associated with high mortality. While CRE are not new to Nevada or the United States, what was new in this case is that the infection was resistant or non-susceptible to all available antimicrobial drugs.



**NEWSLETTER  
SIGN-UP**

Get CIDRAP news and  
other free newsletters.

Sign up now»

### OUR UNDERWRITERS

Unrestricted financial support  
provided by



# *Klebsiella pneumoniae*, EARS-net

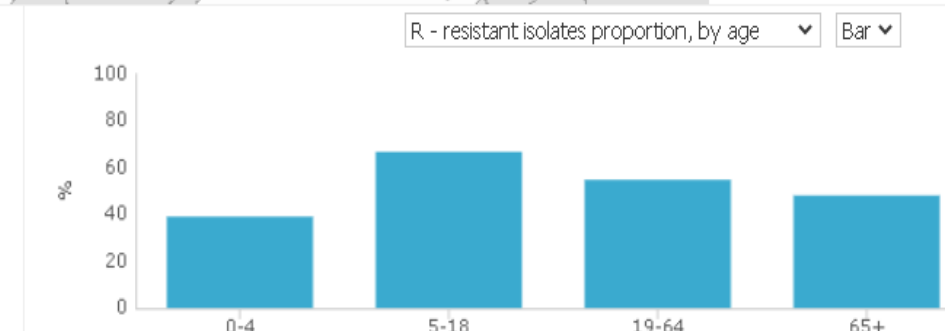
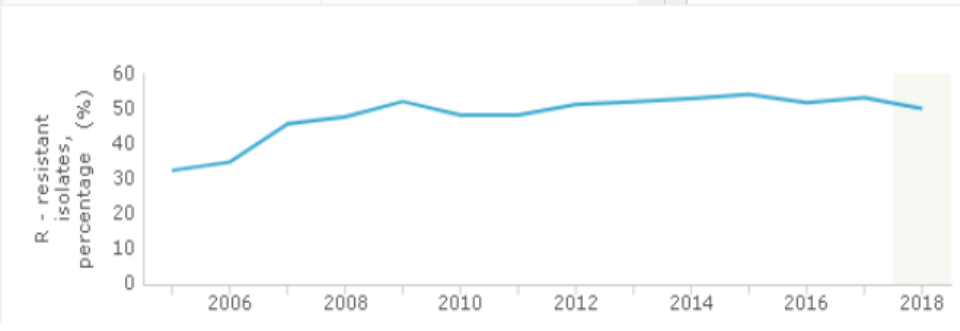
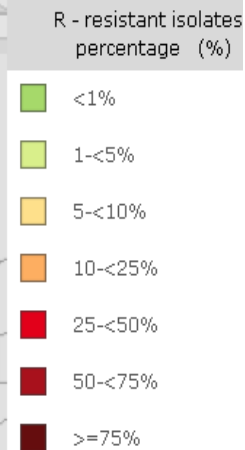
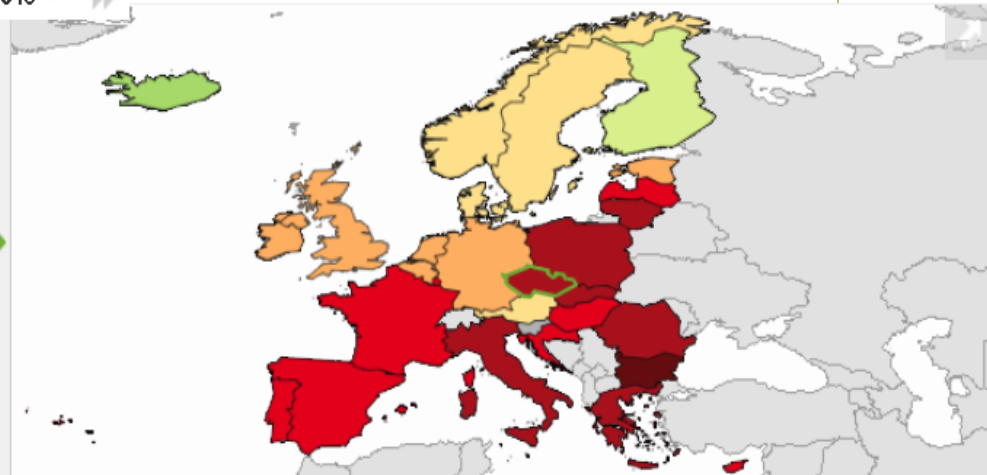


## Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Antimicrobial resistance ▾ *Klebsiella pneumoniae* ▾ Third-generation cephalosporins ▾

R - resistant isolates, percentage ▾ 2018 ▾

Region	R - resistant isolates, percentage (%)
Austria	8.4
Belgium	21.4
Bulgaria	77.7
Croatia	44.3
Cyprus	48.3
Czechia	50.1
Denmark	6.5
Estonia	13.6
Finland	4.5



# Nová antibiotika?



- Ceftazidim /avibactam (komplikované intraabdominální infekce, komplikované infekce močových cest, nozokomiální pneumonie , **G- infekce s omezenými léčebnými možnostmi**)

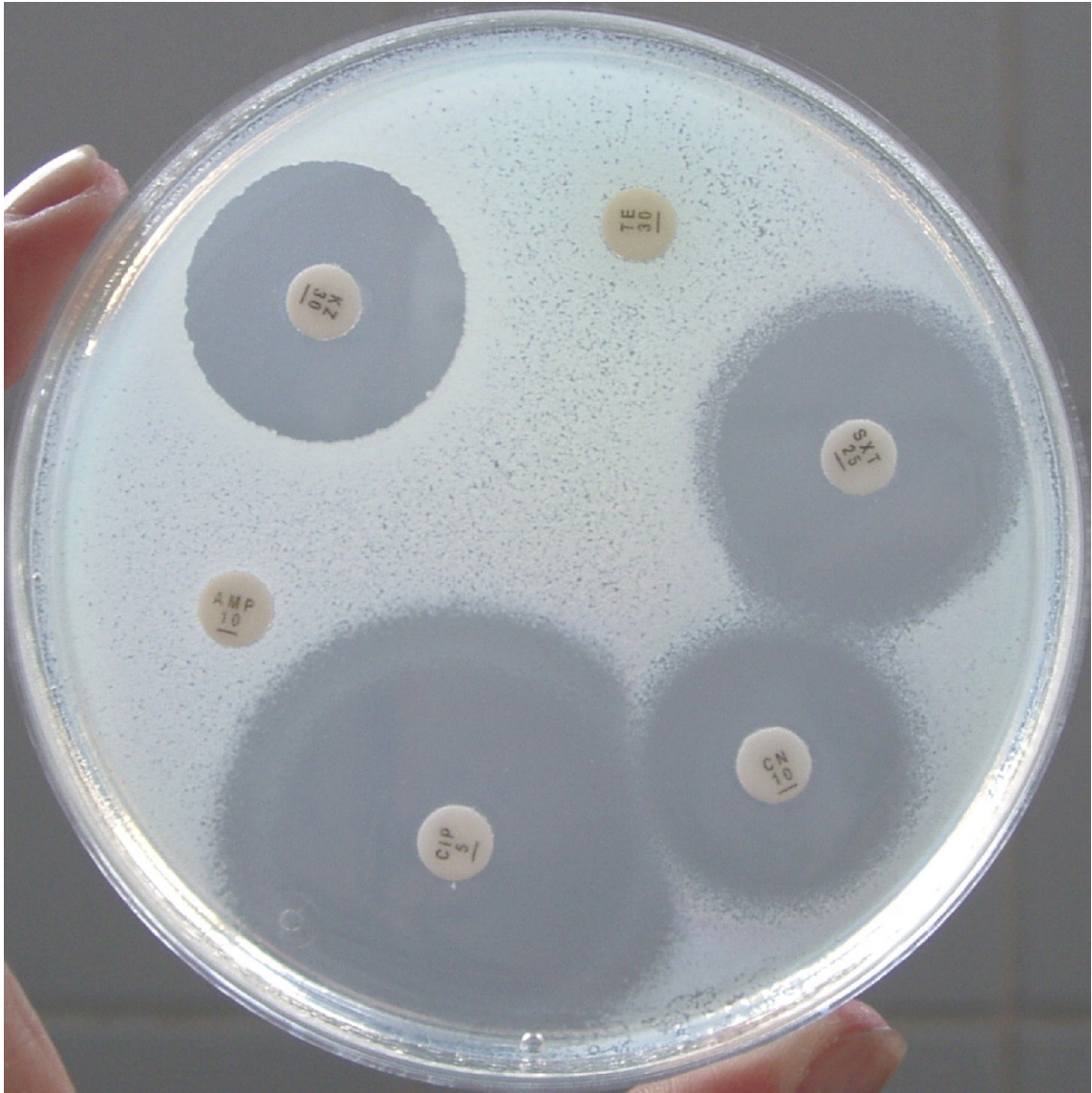
# Vyšetřování citlivosti k antibiotikům

1. Odběr biologického materiálu
2. Stanovení pravděpodobného (jistého) původce onemocnění
3. Stanovení citlivosti k antibiotikům

# Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům- DDM

## Disková difuzní metoda

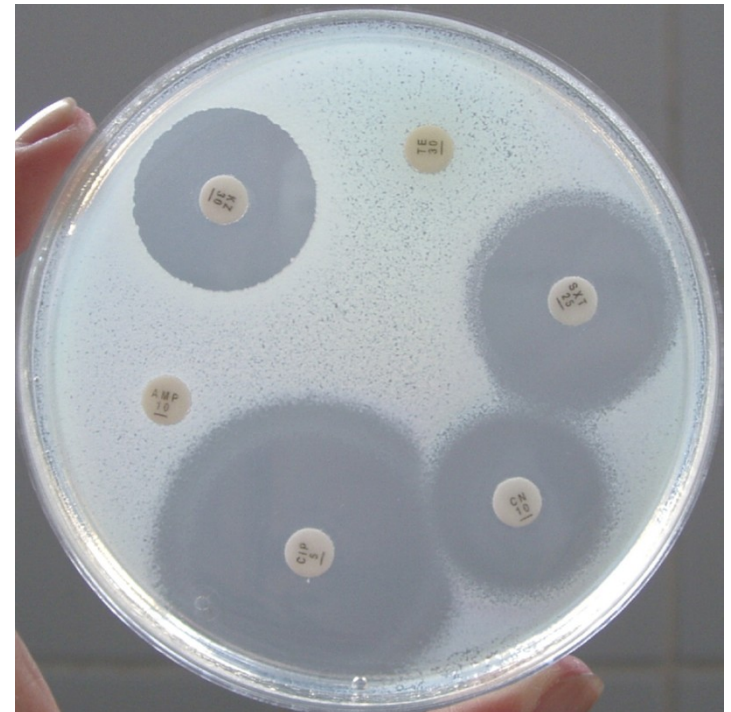
Stanoví se citlivost nebo rezistence podle toho, zda vyšetřovaná bakterie ve stanovené koncentraci buněk na agarové půdě vytvoří nebo nevytvoří přípustnou inhibiční zónu kolem disku s určitou koncentrací antibiotika po předepsané době inkubace





# Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům- DDM

- 1) Půdy
- 2) Inokulum
- 3) Očkování
- 4) Sestavy antibiotik
- 5) Inkubace
- 6) Hodnocení



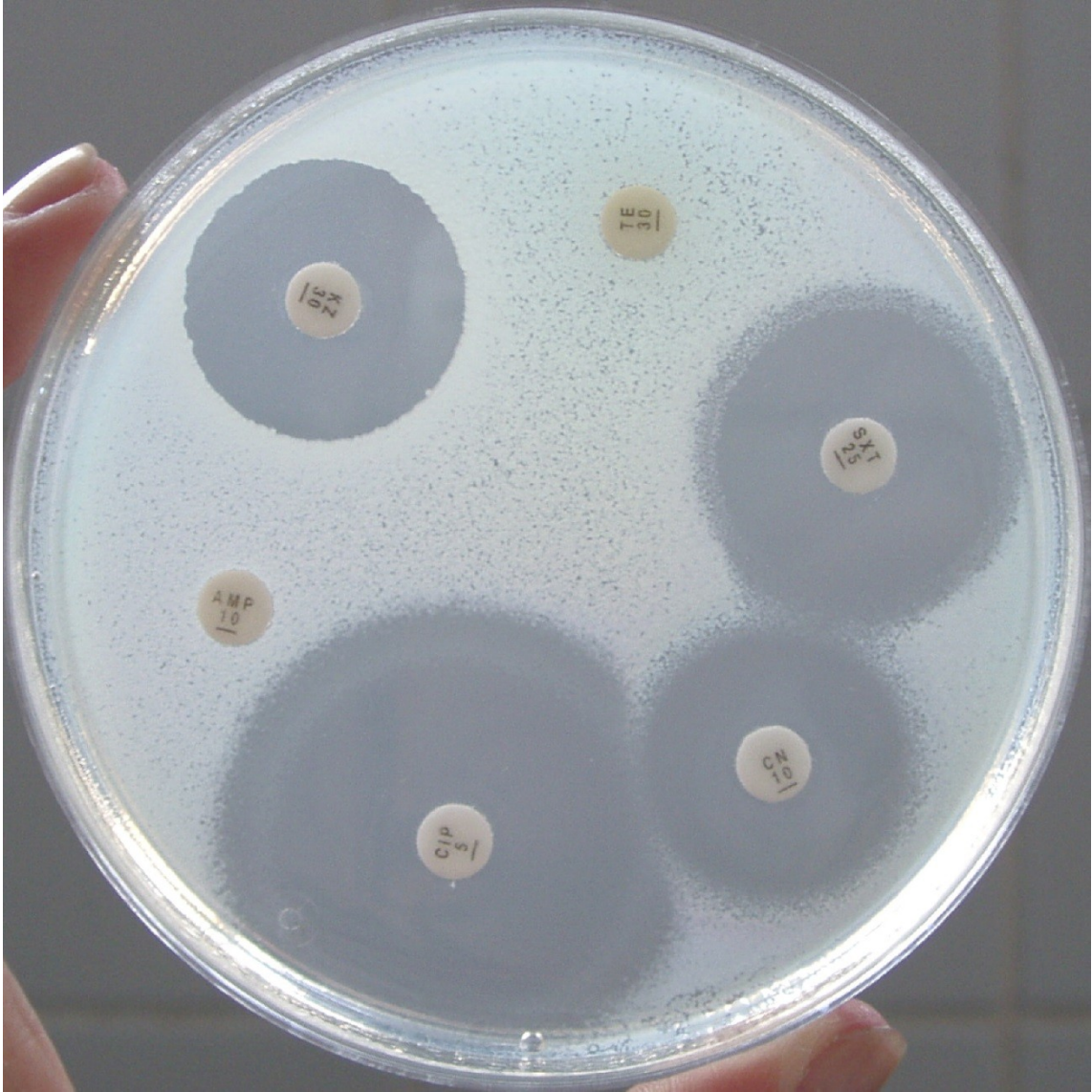


# 1) Půdy

- Mueller Hinton agar (MH)- nejpoužívanější, nízký obsah antagonistů antibiotik
- MH+ 5% koňské krve- pro náročnější bakterie (pneumokoky, streptokoky, meningokoky)
- Obohacené půdy pro některé náročnější bakterie- gonokoky

## 2) Inokulum

- Zásadním způsobem ovlivňuje výsledek diskové difuzní metody
- Koncentrace inokula- 0,5 McFarlandova zákalového standardu (fyziologický roztok)
- Správné inokulum= splývavý růst kmene
- Suspenze inokula se očkuje na plotny do 15min od přípravy



### 3) Očkování na půdy

- Očkování na suché půdy vytemperované na pokojovou teplotu
- Očkování tamponem (ponořeným do suspenze) ve třech směrech tak, aby nevznikly žádné mezery mezi očkovacími čárami
- Disky se kladou do 15minut po inokulaci, počet disků na plotně je obvykle 6 na 90mm kruhové plotně

### 3) Sestavy antibiotik

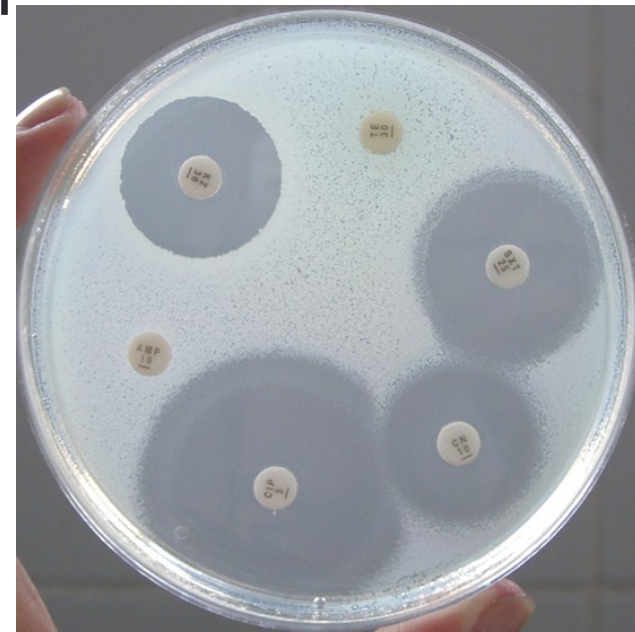
- Firemně vyráběné papírové disky napuštěné předepsanou koncentrací antibiotika
- Sestavy antibiotik podle vyšetřované bakterie  
Sestavy antibiotik podle klinického materiálu

## 4) Inkubace

- Inkubace 18±2 hodin při 35-37° C
- Aerobní, anaerobní, mikroaerofilní (4-10% CO<sub>2</sub>) prostředí

## 5) Hodnocení

- Měření inhibičních zón
- Porovnání se standardy (EUCAST, CLSI)
- Zařazení do kategorií: citlivý, rezistentní, příp. sníženě citlivý (intermediální, použitelné při vyšším dávkovacím schématu)
- Automatické systémy – kamera



- 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



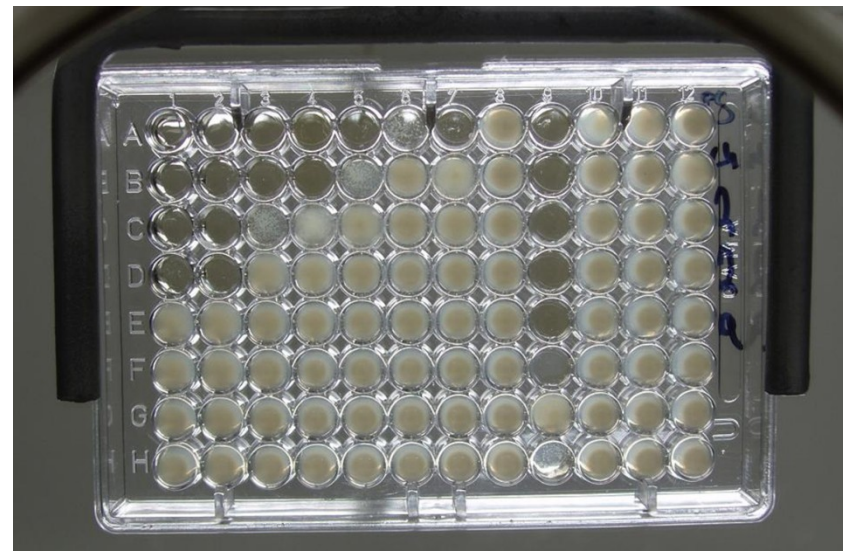
# Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům- MIC

## 1) Diluční mikrometoda:

- Hodnotí se MIC v jamkách mikrotitrační destičky, které obsahující antibiotika nanesená na dně jamek ve stoupající koncentraci
- MIC= první nezkalená jamka mikrotitrační destičky

# Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům- MIC

- 1) Komerčně vyráběné destičky s nanesenými antibiotiky ve stoupajících koncentracích
- 2) Automatické systémy





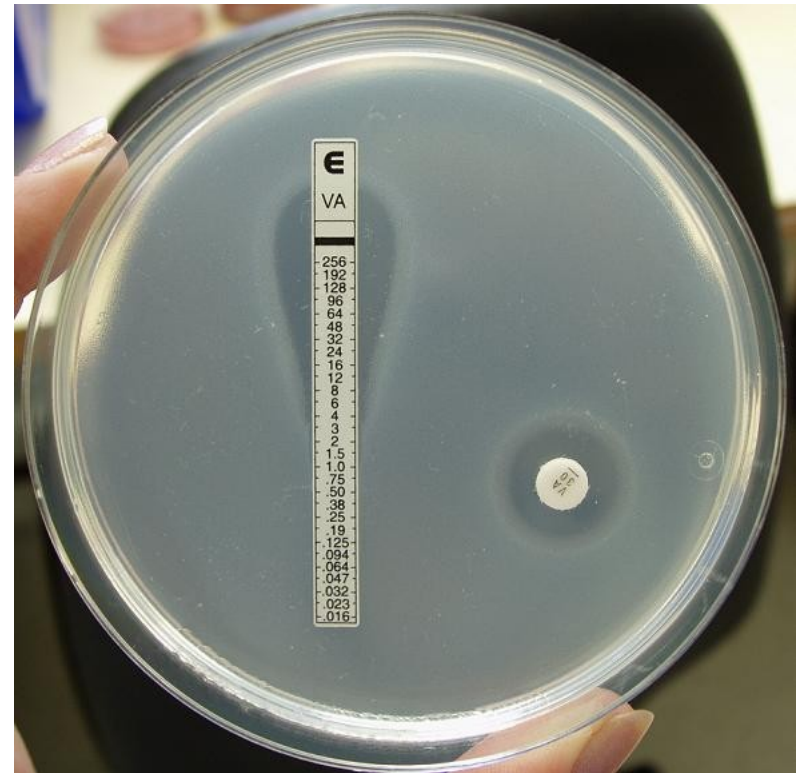
## MIC- výhody

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

# Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům- MIC

## 2) E test

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



# Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům- MIC

## 3) Automatické přístroje

- Výhody- rychlost, jednoduché provedení, široká škála antibiotik
- Nevýhody- není přesná hodnota MIC



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

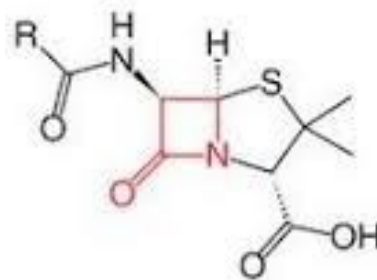
# Rozdělení antibiotik



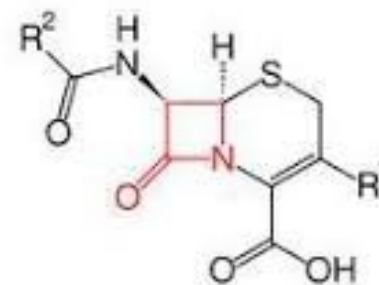


# Betalaktamová antibiotika

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



penicilin



cefalosporin

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

# Peniciliny

- Antibiotika působící na celou řadu mikroorganismů- G+, G-, anaeroby
- Úzké spektrum (penicilin, ampicilin)
- Rozšířené antimikrobiální spektrum u preparátů s inhibitorem betalaktamázy (amoxicilin/klavulanát, ampicilin/sulbactam, piperacilin/tazobactam)
- Stále 100% účinnost vůči *Streptococcus pyogenes*

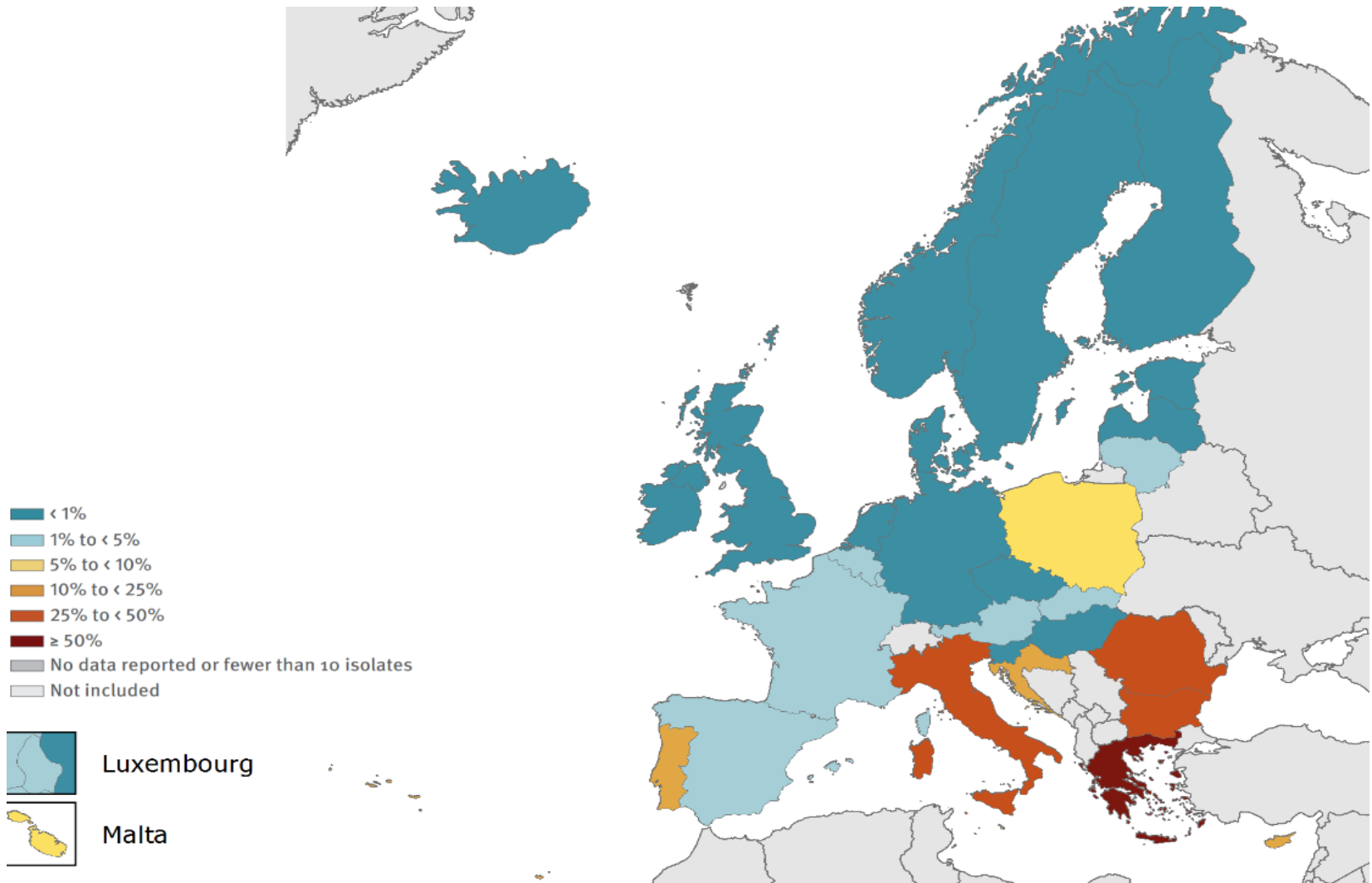
# Cefalosporiny

- I-V generace (cefazolin, cefuroxim, cefotaxim, cefepim)
- Od I do III generace klesá účinnost na grampozitivní bakterie a stoupá účinnost na gramnegativní bakterie
- IV generace- G+ i G-
- V generace- spektrum jako III generace+ MRSA

# Karbapenemy

- meropenem, imipenem, ertapenem
- Široké spektrum účinku: G-, G+, anaeroby
- Rezervní antibiotika u G- infekcí (enterobaktérie)!!
- Karbapenemázy- enzymy štěpící VŠECHNA betalaktamová antibiotika

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



# Makrolidy

- erythromycin, klarithromycin, azithromycin
- Inhibice proteosyntézy- bakteriostatické
- Výhodné spektrum účinku zejména vůči respiračním patogenům
- Účinek na tzv. „atypické mikroby“ (mykoplasmata, chlamydie, legionely)
- Lék volby u alergiků na penicilinová antibiotika

# Linkosamidy

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



# Tetracykliny

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

# Aminoglykosidy

- gentamicin, tobramycin, amikacin
- Inhibice proteosyntézy- baktericidní!
- G-, G+ jen omezeně
- Pouze parenterální
- Omezené průniky do tkání
- Nefrotoxické, ototoxické- nutnost měření hladin
- Prokázaná synergie s betalaktamy

# Amfenikoly

- chloramfenikol
- Inhibice proteosyntézy- bakteriostatický
- G-, G+, anaeroby
- 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
- G-, pouze parenterální (inhalační terapie)
- Toxické- nefrotoxicita
- Velká molekula, omezený průnik do tkání
- V současné době téměř **jediné** fungující antibiotikum u polyrezistentních kmenů gramnegativních bakterií

# Glykopeptidy

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

# Chinolony

- ciprofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin
- Inhibice syntézy nukleových kyselin- baktericidní
- G-, G+ omezeně
- Atypické patogeny
- Antibiotika ohrožená v současné době výrazným vzestupem rezistence, rezervní / infekce u hospitalizovaných pacientů
- Selektory rezistentních kmenů
- **Kolitida vyvolaná *Cl.difficile***

## Ostatní antibiotika

- 1) Rifamyciny- rifampicin: TBC, G+, infekce kostí
- 2) Sulfonamidy- kotrimoxazol: infekce dolních moč.cest, pneumocysta
- 3) Nitroimidazoly- metronidazol: anaeroby
- 4) Nitrofurany- nitrofurantoin: G-,G+ uroinfekce
- 5) Oxazolidinony- linezolid: rezervní pro G+

Děkuji za pozornost

