

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)

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

- 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

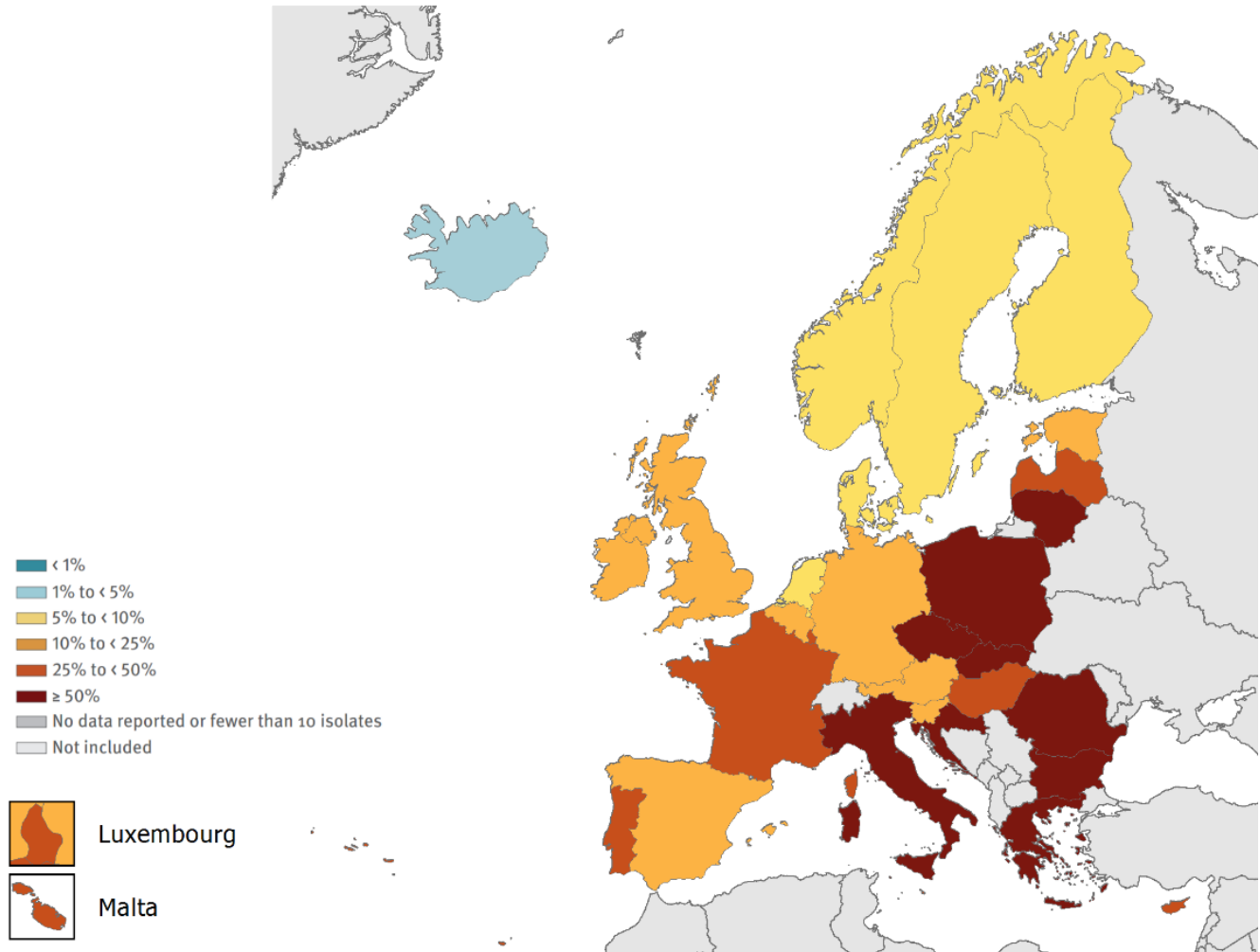
Mechanismy rezistence

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

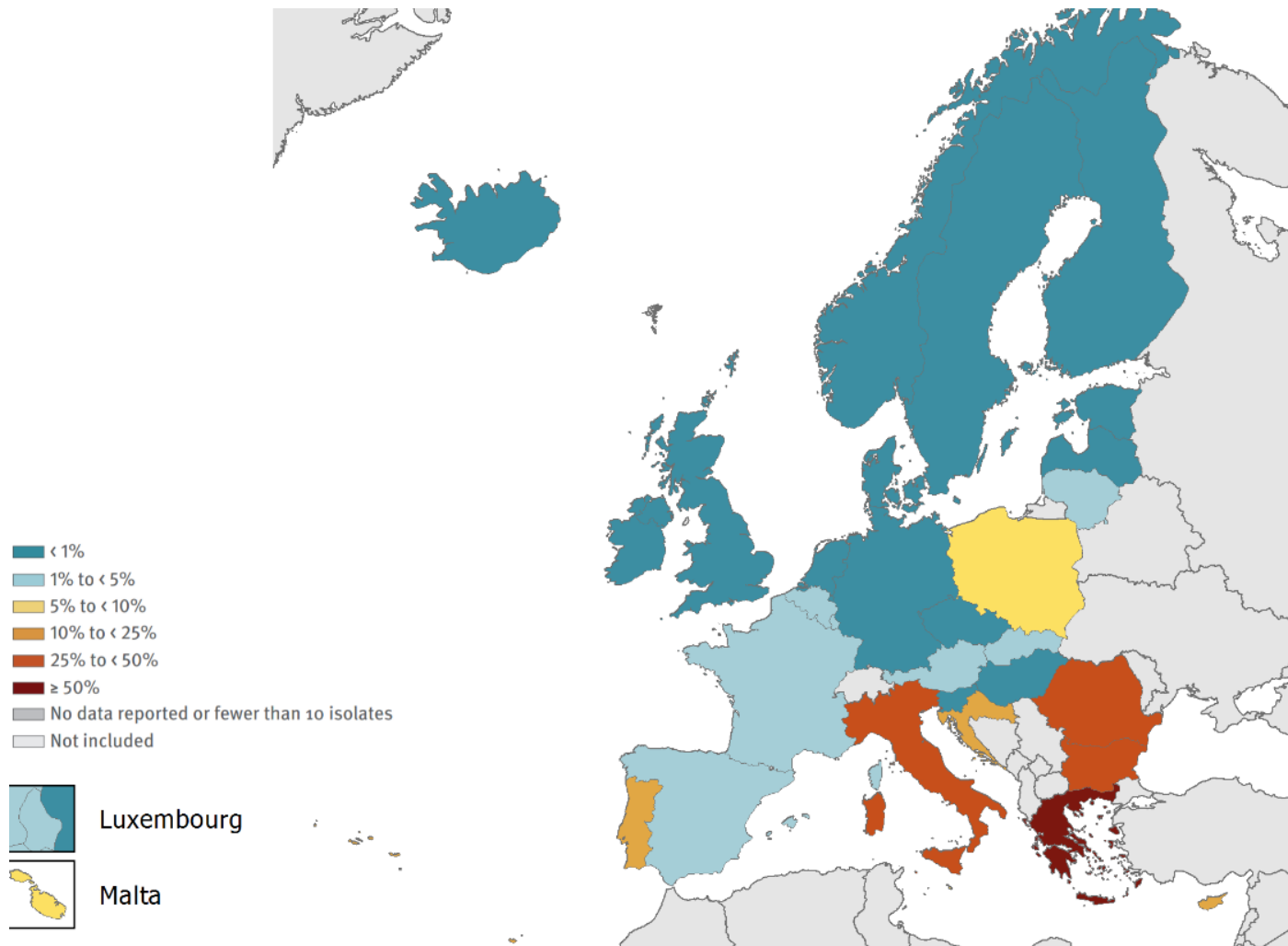
Betalaktamázy

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

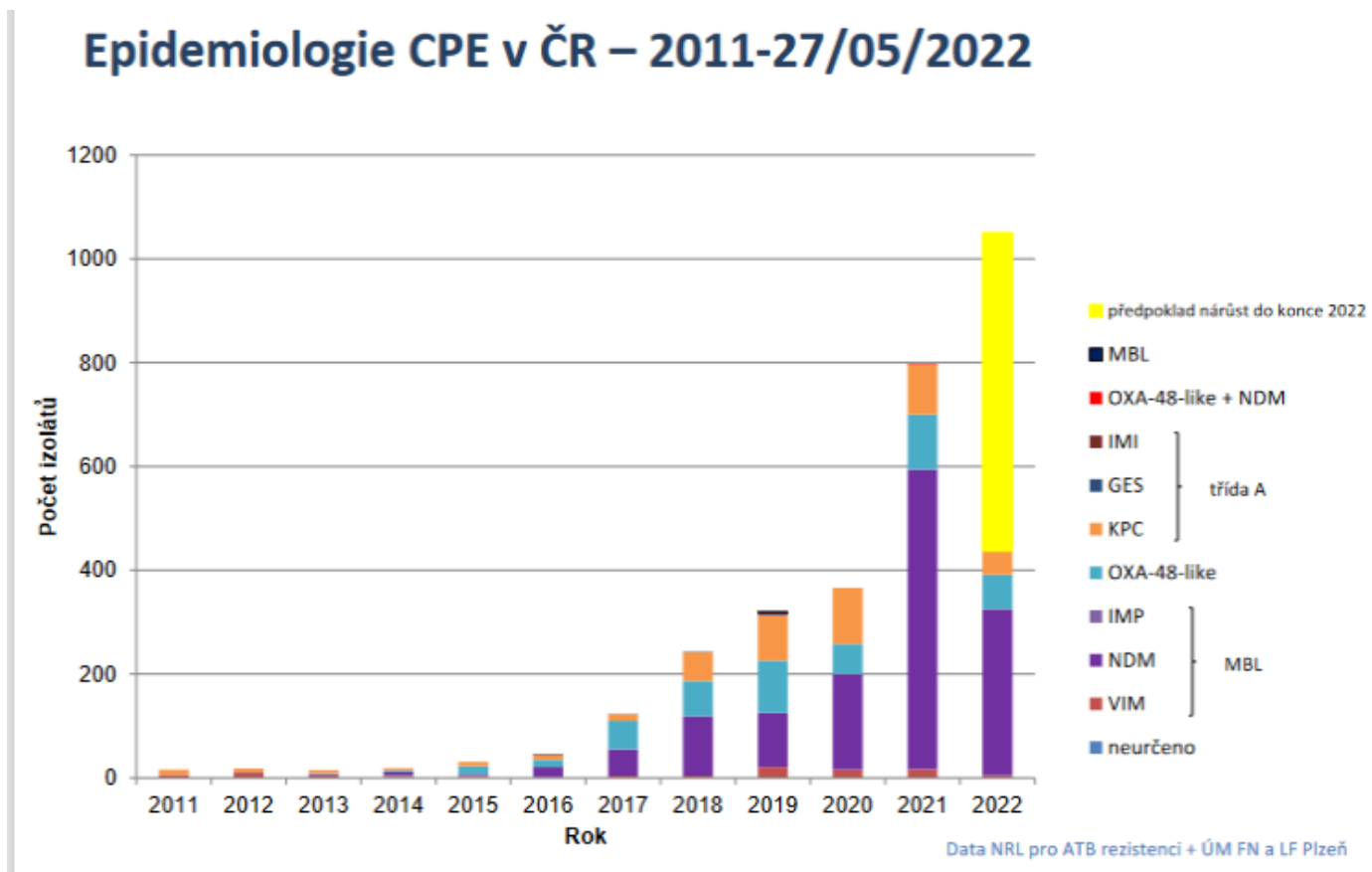
Rezistence G- k cefalosporinũm III.generace- *Kl.pneumoniae* ESBL



Rezistence ke karbapenemum, *K.pneumoniae*

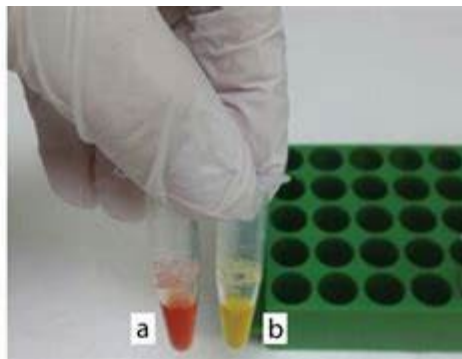
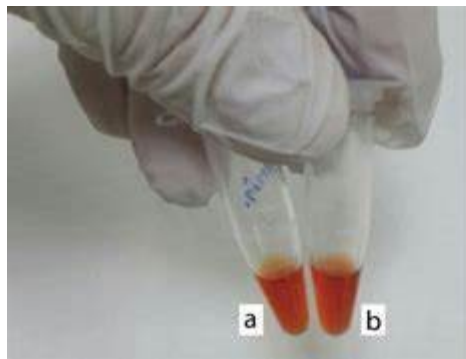
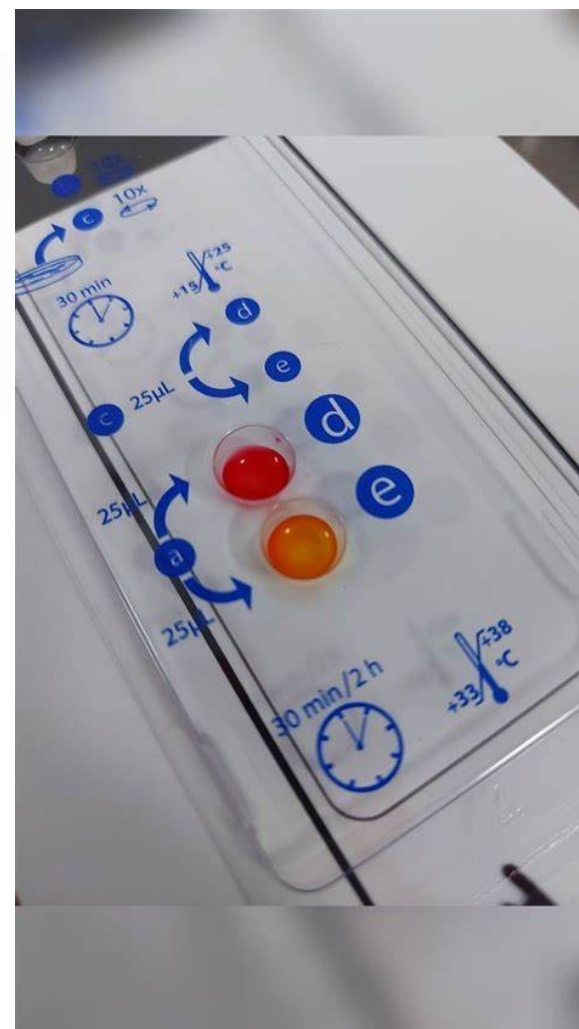


Výskyt karbapenemáz ČR - přehled



Diagnostika karbapenemáz

Diagnostika: selektivní
půda, rychlé
kolorimetrické metody
na podkladě hydrolýzy
karbapenemu,
imunochromatografické
metody, PCR (určení
typu KPC)



Nová antibiotika?



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

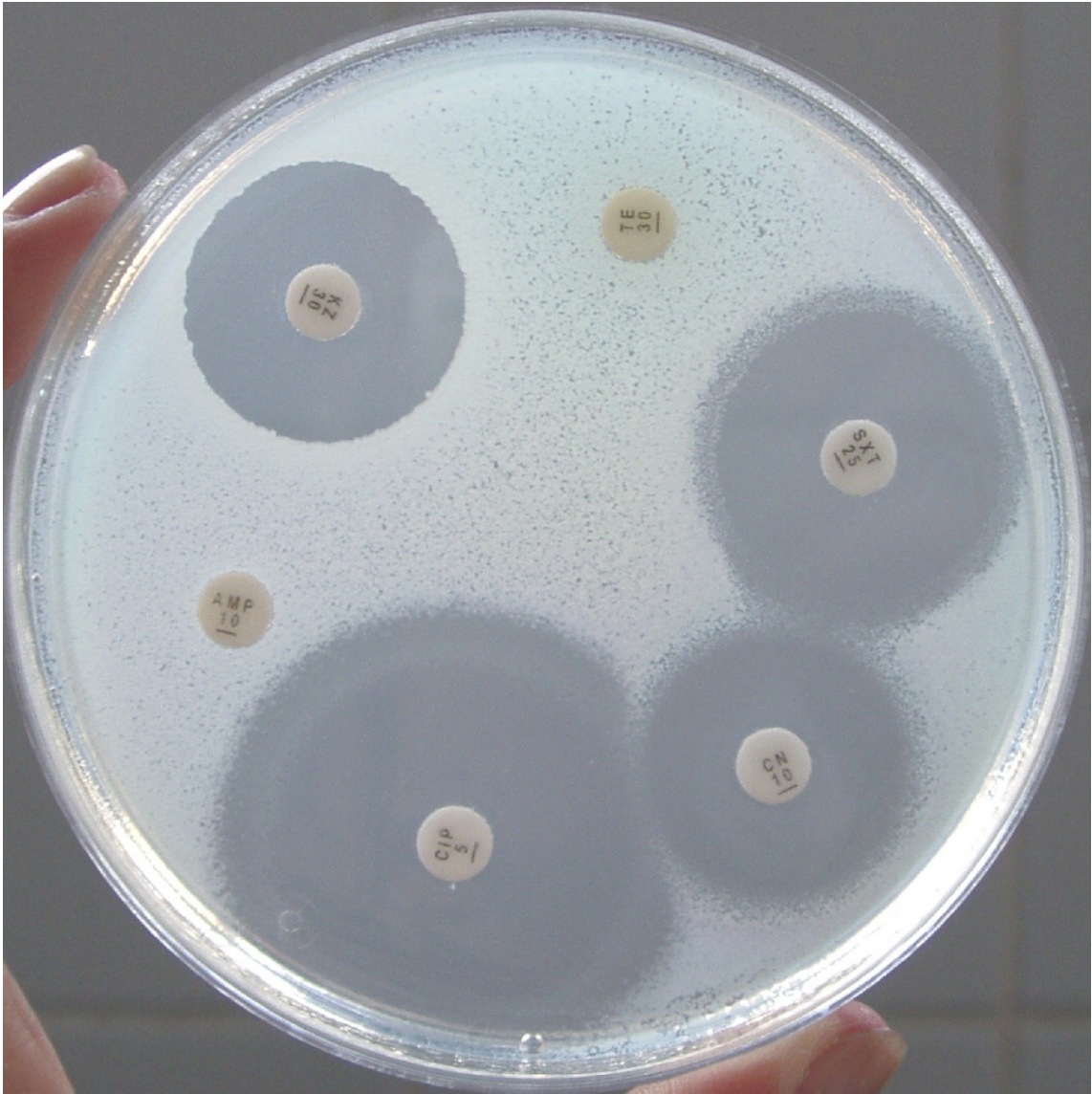
Vyšetřování citlivosti k antibiotikům

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

Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům- DDM

Disková difuzní metoda

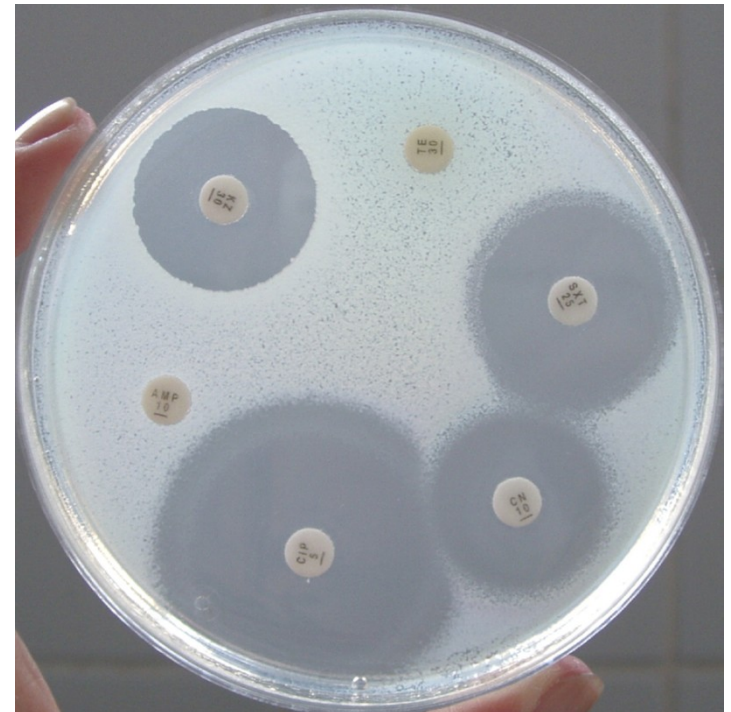
Stanoví se citlivost nebo rezistence podle toho, zda vyšetřovaná bakterie ve stanovené koncentraci buněk na agarové půdě vytvoří nebo nevytvoří přípustnou inhibiční zónu kolem disku s určitou koncentrací antibiotika po předepsané době inkubace





Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům- DDM

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

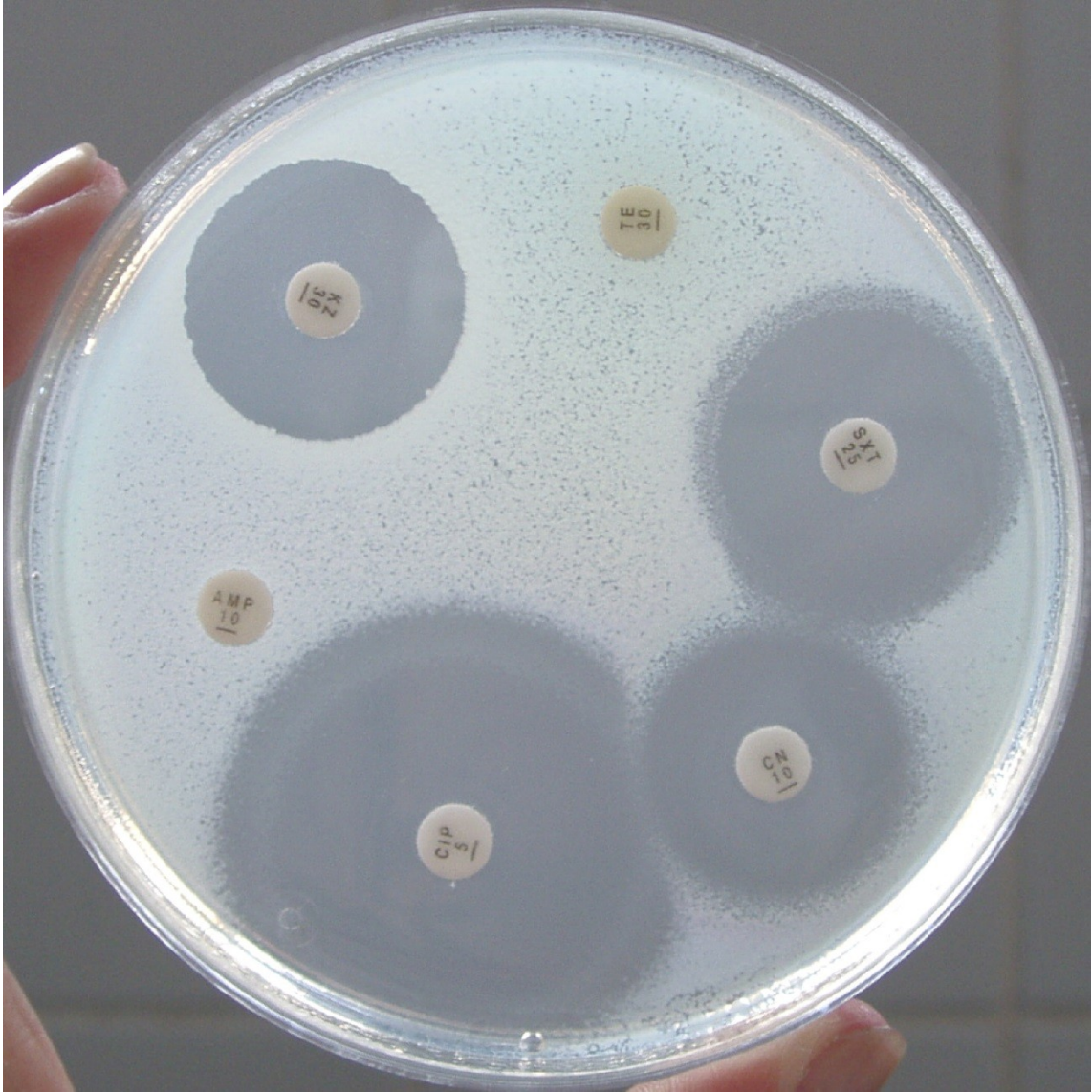


1) Půdy

- 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

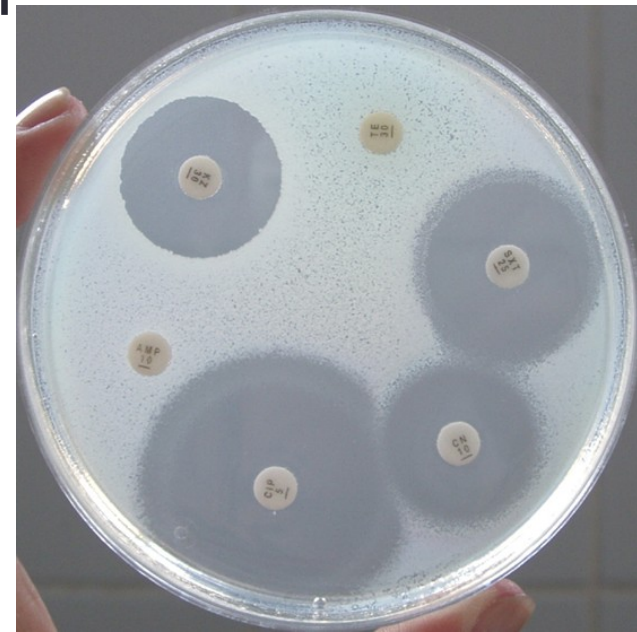
- Firemně vyráběné papírové disky napuštěné předepsanou koncentrací antibiotika
- Sestavy antibiotik podle vyšetřované bakterie
Sestavy antibiotik podle klinického materiálu

4) Inkubace

- Inkubace 18±2 hodin při 35-37° C
- Aerobní, anaerobní, mikroaerofilní (4-10% CO₂) 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

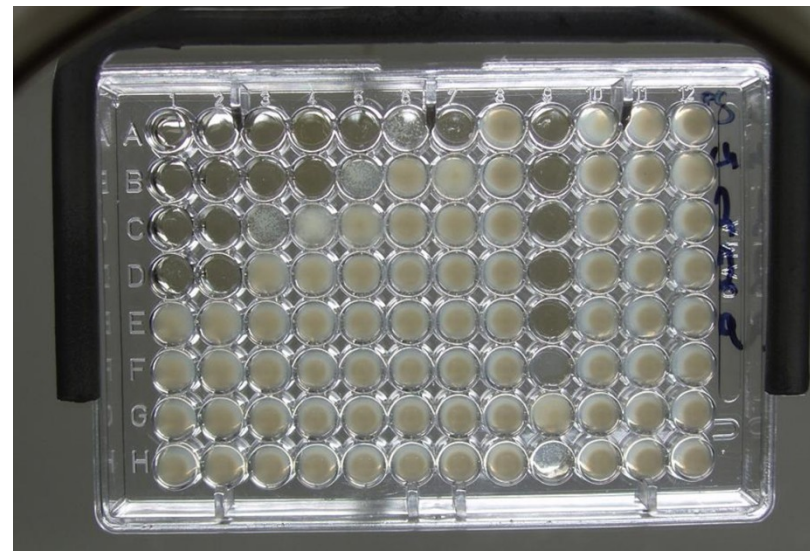
Vyšetřování citlivosti bakterií k antibiotikům- MIC

1) Diluční mikrometoda:

- Hodnotí se MIC v jamkách mikrotitrační destičky, které obsahující antibiotika nanosená 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





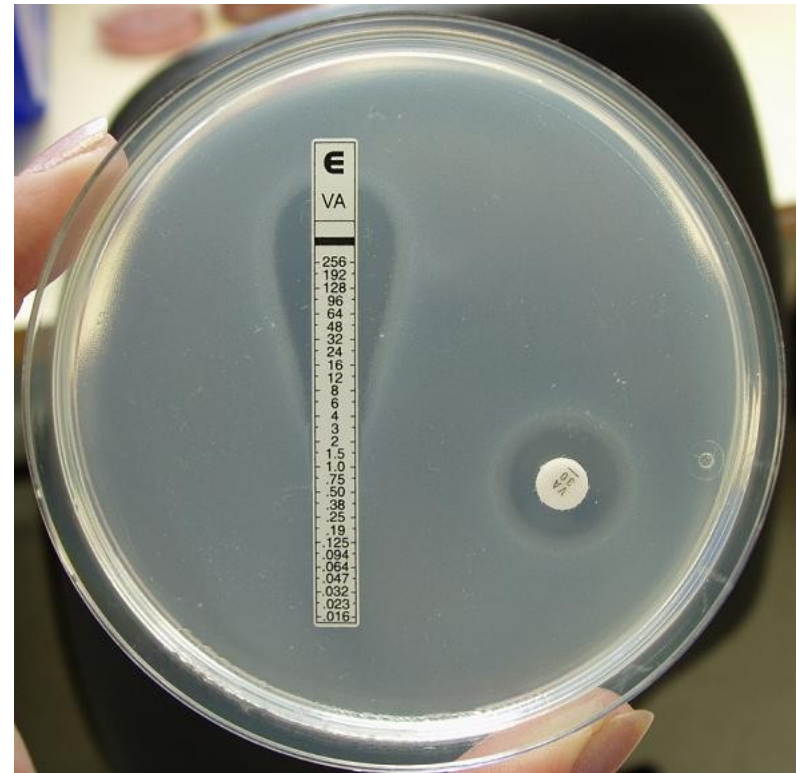
MIC- výhody

- 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

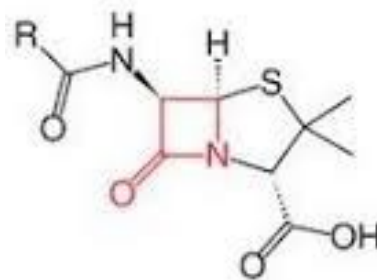


Rozdělení antibiotik

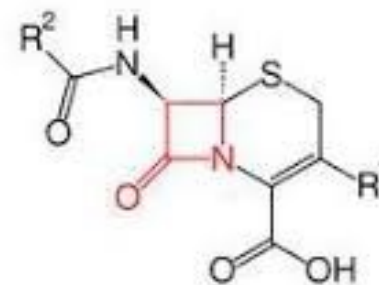


Betalaktamová antibiotika

- 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

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

