Antybiotyki

Część I – charakterystyka poszczególnych grup antybiotyków

(zdanie materiału części I podczas ćwiczeń jest warunkiem zaliczenia ćwiczenia)

Antybiotyk (gr. anti – przeciw; -bios – życie) - substancja pochodzenia biologicznego lub otrzymywana syntetycznie, która w stosunku do mikroorganizmów (głównie bakterii chorobotwórczych) wykazuje właściwości bakteriostatyczne (hamuje procesy życiowe bakterii – wzrost, metabolizm, podziały komórkowe) lub bakteriobójcze (prowadzi do śmierci komórek bakteryjnych).

Podział antybiotyków – główne grupy + przedstawiciele

<table>
<tr><th></th><th>Grupa</th><th colspan="4">Przedstawiciele</th></tr>
<tr><td rowspan="10">1</td><td rowspan="10">BETA-LAKTAMY</td><td>Penicyliny</td><td>Cefalosporyny</td><td>Monobaktamy</td><td>Karbapenemy</td></tr>
<tr><td>Naturalne:
- benzylowa, benzatynowa, prokainowa (parenteralne)
- fenoksymetyl-owa (doustna)</td><td>I generacja:
- cefazolina (parenteralna)
- cefradyna, cefadroksyl,
- cefaleksyna (doustne)</td><td rowspan="9">aztreonam</td><td>imipenem
meropenem
ertapenem
doripenem</td></tr>
<tr><td>Półsyntetyczne:
- penicyliny izoksazolilowe (kloksacylina)
- ampicylina, amoksycylina piperacylina</td><td>II generacja:
- cefuroksym, cefamandol (parenteralne)
- cefuroksym aksetylu, cefaklor (doustne)</td><td rowspan="8">Karbapenemy z inhibitorem β-laktamaz:
- imipenem/ relebaktam
-meropenem/ waborbaktam</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Penicyliny z inhibitorem β-laktamaz
- ampicylina/ sulbaktam
- amoksycylina/ kw.klawulanowy
- piperacylina/ tazobaktam</td><td>III generacja:
- cefotaksym, ceftriakson, ceftazydym (parenteralne)
- cefiksym, ceftibuten (doustne)</td></tr>
<tr><td>IV generacja:
- cefepim (parenteralny)</td></tr>
<tr><td>V generacja:
-ceftarolina, ceftobiprol, ceftolozan;</td></tr>
<tr><td>Sideroforowa cefalosporyna:
Cefiderokol</td></tr>
<tr><td>Cefalosporyny z inhibitorem β-laktamaz:
- ceftolozan/ tazobaktam
- ceftazydym/ awibaktam
- ceftarolina/ awibaktam</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Aminoglikozydy</td><td colspan="4">streptomycyna, gentamycyna, tobramycyna, amikacyna, netylmycyna</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Tetracykliny</td><td colspan="4">doksycyklina, tetracyklina</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Glicylcykliny</td><td colspan="4">tygecyklina</td></tr>
</table>

5	**Makrolidy/ Ketolidy**	cykliczny węglan erytromycyny, klarytromycyna, azytromycyna, roksytromycyna, fidaksomycyna; ketolidy – telitromycyna, solitromycyna;
6	**Linkozamidy**	klindamycyna, linkomycyna
7	**Oksazolidynony**	linezolid, tedizolid
8	**Glikopeptydy**	wankomycyna, teikoplanina
	Lipoglikopeptydy	dalbawancyna
	Cykliczne lipopeptydy	daptomycyna
9	**Fenikole**	chloramfenikol
10	**Polimyksyny**	kolistyna (Polimyksyna E)
11	**Ansamycyny**	ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, ryfaksymina
12	**Sulfonamidy**	sulfametoksazol+trimeptoprim (kotrimoksazol)
13	**Nitroimidazole**	metronidazol, tynidazol, ornidazol
14	**Nitrofurany**	furazydyna, nitrofurantoina, nifuroksazyd
15	**Chinolony**	kwas pipemidynowy, kwas nalidyksowy
	Fluorochinolony	norfloksacyna, pefloksacyna, cyprofloksacyna, ofloksacyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna
16	**Fusydyny**	kwas fusydowy
17	**Fosfomycyna**	fosfomycyna

Podział związków przeciwdrobnoustrojowych (antybiotyki, chemioterapeutyki):

Antybiotyki:

- Naturalne – metabolity drobnoustrojów
- Półsyntetyczne – naturalny produkt wyjściowy – pochodne uzyskane drogą chemicznej modyfikacji
- Syntetyczne – syntetyczne odtworzenie struktury naturalnej

Chemioterapeutyki

- Syntetyczne – nie posiadają naturalnego wzorca w przyrodzie

Określenie antybiotyki stosuje się zarówno do antybiotyków, jak i chemioterapeutyków.

MECHANIZMY DZIAŁANIA ANTYBIOTYKÓW

- **wpływ na syntezę ściany komórkowej**
- **uszkadzanie błony cytoplazmatycznej**
- **wpływ na syntezę białka**
- **wpływ na syntezę DNA**

  Działanie:
- **bakteriobójcze**
- **bakteriostatyczne**

Mechanizmy działania antybiotyków + efekt

	Blokowanie biosyntezy ściany komórkowej	**Uszkodzenie błony cytoplazmatycznej**	**Blokowanie biosyntezy białka**	**Blokowanie syntezy DNA**
Grupa antybiotyków	Beta-laktamy Glikopeptydy Lipoglikopeptydy Fosfomycyna	Polimyksyny (kolistyna) Daptomycyna	Aminoglikozydy Oksazolidynony (paciorkowce)	Ansamycyny Chinolony Nitroimidazole Nitrofurany
Efekt	**bakteriobójczy**	**bakteriobójczy**	**bakteriobójczy**	**bakteriobójczy**
Grupa antybiotyków			Tetracykliny Glicylcykliny Makrolidy Oksazolidynony (gronkowce, enterokoki) Linkozamidy Fenikole Kwas fusydowy	Sulfonamidy Trimetoprim Kotrimoksazol
Efekt			**bakteriostatyczny**	**bakteriostatyczny**

Pojęcia:

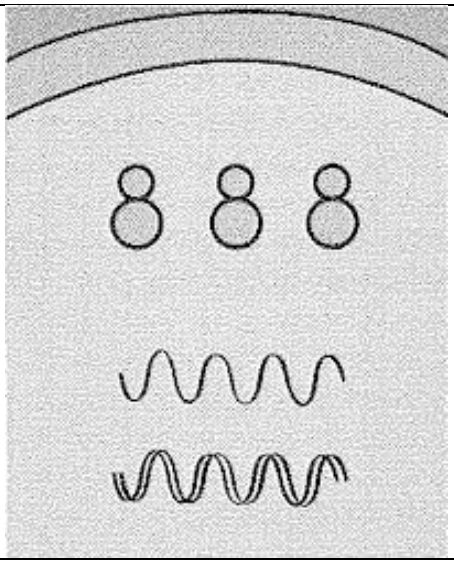
Miara aktywności bakteriobójczej antybiotyku:

MBC (*minimal bacteriocidal concentration*) – najmniejsze stężenie bakteriobójcze, najniższe stężenie antybiotyku potrzebne do zabicia określonej populacji bakterii danego gatunku

Miara aktywności bakteriostatycznej antybiotyku:

MIC (*minimal inhibitory concentration)* – najmniejsze stężenie hamujące, najniższe stężenie antybiotyku potrzebne do zahamowania wzrostu i wstrzymania procesów życiowych bakterii

Schemat komórki bakteryjnej: Działanie poszczególnych grup antybiotyków na określone miejsce w komórce bakteryjnej

Miejsce działania	**Schemat komórki bakterii**	**Antybiotyki**
Ściana komórkowa		β-laktamy, glikopeptydy, lipoglikopeptydy
Błona komórkowa		polimyksyny, daptomycyna
Rybosomy podjed. 30S		aminoglikozydy, tetracykliny, tygecyklina
Rybosomy podjed. 50S		makrolidy, linkozamidy, streptograminy, oksazolidynony, chloramfenikol
mRNA		ryfampicyna
DNA		chinolony (gyraza, topoizomeraza), metronidazol, nitrofurany, kotrimoksazol

Zakres działania antybiotyków

Wąskie spektrum	Penicylina benzylowa, penicylina fenoksymetylowa, glikopeptydy, oksazolidynony, daptomycyna, dalbawancyna, aztreonam, metronidazol
Szerokie spektrum	Penicyliny półsyntetyczne (bez lub z inhibitorami), cefosporyny, aminoglikozydy, karbapenemy, nowe fluorochinolony, glicylcykliny, tetracykliny, chloramfenikol, trimetoprim/sulfametoksazol, makrolidy, ketolidy

Spektrum aktywności p/bakteryjnej poszczególnych grup antybiotyków

	Grupa	Spektrum
1	**Beta-laktamy**	**Penicyliny naturalne**: Tlenowe ziarenkowce GP i GN, krętki, Beztlenowe: GP i GN **Penicyliny półsyntetyczne**: kloksacylina – Staphylococcus aureus MSSA; ampicylina, amoksycylina, piperacylina – jak penicyliny naturalne + tlenowe pałeczki GP i GN **Penicyliny + inhibitory** – Tlenowe ziarenkowce GP, tlenowe pałeczki GN, beztlenowce **Cefalosporyny I generacja** – Tlenowe ziarenkowce GP, tlenowe pałeczki GN **II generacja** – Tlenowe ziarenkowce GP i GN + beztlenowe ziarenkowce; pałeczki GN tlenowe i beztlenowe; **III generacja** – Tlenowe ziarenkowce GP i GN + beztlenowe ziarenkowce; pałeczki GN tlenowe; **IV generacja** – Tlenowe ziarenkowce GP, pałeczki GN tlenowe; **V generacja** – Tlenowe ziarenkowce GP, pałeczki GN **Cefiderokol** – Tlenowe pałeczki GN - wielooporne **Monobaktamy** – Tlenowe bakterie GN **Karbapenemy** – Tlenowe bakterie GP i GN; Beztlenowe GP i GN
2	**Aminoglikozydy**	Tlenowe bakterie GN, tlenowe bakterie GP – tylko w skojarzeniu z β-laktamami
3	**Tetracykliny**	Tlenowe bakterie – krętki, bakterie atypowe, Tlenowe ziarenkowce GP i tlenowe pałeczki GN; Beztlenowe bakterie – wysoka oporność
4	**Glicylcykliny**	Bardzo szerokie – bakterie GP i GN, tlenowe i beztlenowe Bakterie atypowe, prątki
5	**Makrolidy/Ketolidy**	Bakterie atypowe, tlenowe GP i GN, krętki, prątki atypowe, Beztlenowe - GP i GN
6	**Linkozamidy**	Beztlenowe: GP i GN, tlenowe GP
7	**Oksazolidynony**	Tlenowe GP, w tym wielooporne; prątki
8	**Glikopeptydy**	Tlenowe i beztlenowe GP
	Lipoglikopeptydy	Tlenowe GP
	Cykliczne lipopeptydy	Tlenowe i beztlenowe GP
9	**Fenikole**	Tlenowe GP i GN, krętki; Beztlenowe GP, atypowe
10	**Polimyksyny**	Tlenowe GN , w tym wielooporne
11	**Ansamycyny**	Ryfampicyna : Tlenowe GP i GN, bakterie atypowe, beztlenowe GP, prątki Ryfaksymina – Tlenowe GP i GN, beztlenowe GP i GN
12	**Sulfonamidy - kotrimksazol**	Tlenowe GP i GN, bakterie atypowe
13	**Nitroimidazole - metronidazol**	Beztlenowe GP i GN

14	**Nitrofurany**	Tlenowe ziarniaki GP i pałeczki GN
15	**Chinolony**	Tlenowe GN
	Fluorochinolony	Tlenowe ziarniaki GP i GN, pałeczki GN, bakterie atypowe; prątki
16	**Fusydyny**	Tlenowe bakterie GP i GN, prątki, beztlenowe GP
17	**Fosfomycyna**	Tlenowe ziarniaki GP i pałeczki GN, w tym wielolekooporne

Grupy antybiotyków aktywne wobec podanych grup drobnoustrojów:

Bakterie Beztlenowe	Bakterie atypowe	Krętki	Tylko GP	Tylko GN
Beta-laktamy (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy) Tetracykliny Glicylcykliny Makrolidy/Ketolidy Linkozamidy Glikopeptydy Cykliczne lipopeptydy Fenikole Ansamycyny Metronidazol Fusydyny	Tetracykliny Glicylcykliny Makrolidy/Ketolidy Fenikole Ansamycyny Sulfonamidy - kotrimoksazol Fluorochinolony	Beta-laktamy (penicyliny) Tetracykliny Makrolidy/Ketolidy Fenikole	Oksazolidynony Glikopeptydy Lipoglikopeptydy Cykliczne lipopeptydy	Polimyksyny Chinolony Monobaktamy

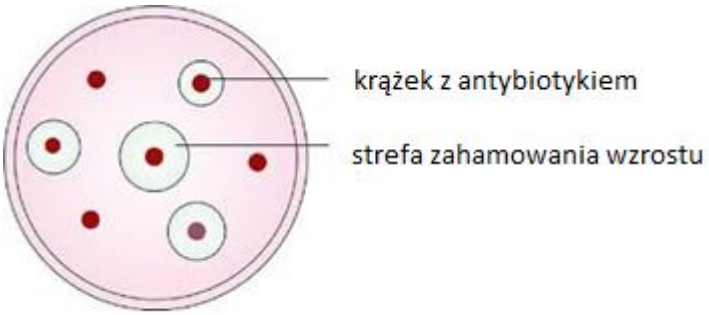
Część II - praktyczna

Oznaczanie wrażliwości bakterii na antybiotyki – Metody fenotypowe (jakościowe i ilościowe)

1) Metody jakościowe – pozwalają skategoryzować wrażliwość drobnoustroju na antybiotyk
   a. Wrażliwy (Wr lub S-susceptible)
   b. Oporny (Op lub R-resistant)
   c. Wrażliwy zwiększona ekspozycja (WZE, ang. I-intermediate)

Metoda dyfuzyjno-krążkowa wg Kirby-Bauera

Wykorzystuje zjawisko powstawania gradientu stężeń w wyniku dyfuzji antybiotyku z krążka w podłożu agarowym (najczęściej podłoże Mueller-Hintona, MH) z równomiernie naniesioną zawiesiną drobnoustroju o określonej liczbie komórek (inokulum – 0,5 wg skali McFarlanda – 1-2x10^8CFU/ml)). Po 16-24 godzinach inkubacji dokonuje się pomiaru średnicy strefy zahamowania wzrostu drobnoustroju (w mm) wokół krążka z antybiotykiem. Wielkość strefy zahamowania wzrostu jest proporcjonalna do stopnia wrażliwości drobnoustroju na określony antybiotyk. Wynik pomiaru jest odnoszony do wartości granicznych (breakpoint) obowiązujących w rekomendacjach europejskich (EUCAST – European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing) lub amerykańskich (CLSI – Clinical Laboratory Standards Institute)



2) Metody ilościowe – pozwalają określić wartość MIC, przy określonej gęstości inokulum (zawiesina bakterii) i w określonym czasie. Wynik w mg/l – do tego interpretacja S, R, czy I
   a. Metoda z użyciem pasków z gradientem stężeń antybiotyku
   b. Metoda seryjnych rozcieńczeń w bulionie (makro- i mikro-)
   c. Metoda seryjnych rozcieńczeń w agarze
   d. Metody automatyczne

Zadanie: uzupełnia student

Odczytaj antybiogram – określ wrażliwość drobnoustroju na antybiotyki. Przyporządkuj poszczególne preparaty do określonej grupy antybiotyków:

Drobnoustrój…….

Antybiotyk	**Grupa antybiotyków**	**Średnica zahamowania wzrostu w mm**	**S, R, I**

Część III

Pytania pomagające uporządkować wiedzę na temat antybiotyków

- Które grupy antybiotyków mają szerokie, a które wąskie spektrum przeciwdrobnoustrojowe?
- Czy glikopeptydy i β-laktamy działają w ten sam sposób na ścianę komórkową?
- Jakie możesz wskazać różnice i podobieństwa pomiędzy poszczególnymi grupami antybiotyków w obrębie β-laktamów?
- Dlaczego niektóre antybiotyki działają tylko na bakterie GP?
- Jaką rolę pełnią inhibitory β-laktamaz?

……..

Zaliczenie ćwiczenia (data i podpis nauczyciela)