

X. VAJA: ANTIBIOTIKI IN KEMOTERAPEVTIKI

NALOGA

Prikazati pomembnost spektrov antibiotikov in kemoterapevtikov pri zdravljenju bolezni ter uporaba in pomen antibiograma pri izbiri pravega antibiotika oz. kemoterapevtika.

OSNOVE

Antibiotiki

So snovi naravnega izvora, ki jih proizvajajo mikroorganizmi, da uničijo ali zavrejo rast drugih mikroorganizmov.

Kemoterapevtiki

So sintetičnega izvora.

Zdravljenje

Zdravljenje z antibiotiki/kemoterapevtiki (AB/KT):

- določitev potrebe po zdravljenju z AB/KT, saj so včasih lahko klinična znamenja zavajajoča zaradi različnih vzrokov
- določitev mikroorganizma in vira okužbe, kar naredimo z antibiogramom, v nasprotnem primeru se poslužujemo 'zdravljenja na slepo'
- določitev vrste AB/KT glede na klinično stanje pacienta (morebitna slabša odpornost zaradi drugih bolezni, občutljivost na penicilin)
- vpliv gostitelja na učinkovitost AB/KT (način prodiranja v tkiva)
- izbira vrste AB/KT
- določitev odmerka, ki se viša z razvojem rezistence
- odziv na AB/KT
- po potrebi prilagoditev zdravljenja z menjavo AB/KT, odmerkom idr.
- prenehanje zdravljenja, ko je to potrebno

Zdravljenje glede na dejavnike odvisne od:

- mikroorganizmov (vrsta mikroba, Gram-/+ , občutljivost)
- gostitelja (učinek obolenja na razporeditev AB/KT)
- AB/KT (način delovanja in rezistenca, dostopnost, cena, toksičnost)

Mehanizem delovanja

Delovanje na cel. strukture

Antibiotiki delujejo na različne bakterijske celične strukture:

- *Plazmalema* je bolj občutljiva na polimiksine, azolne derivate, terbinafin in polienske antibiotike, ki se vežejo na ergosterol ter prepuščajo katione.
- *DNA* na bleomicin
- *Celična stena* na peniciline, cefalosporine, bacitracin, vankomicin in polimiksine.
- *Inhibicija sinteze proteinov*, kot posledica onemogočene translacije s RNK, ki jo povzročijo tetraciklini, aminoglikozidi, kloramfenikol, eritromicin in klindamicin
- *Inhibicija transkripcije RNK* s DNK, ki jo povzroči rifampin
- *Sinteza tetrahidrofolata*: sulfonamidi, trimetoprim
- Na *DNK* vplivajo zaviralci nitroimidazoli

Biokemično delovanje

Biokemično delovanje temelji na treh osnovnih biokemičnih reakcijah:

- **biokemične reakcije I. razreda** so reakcije povezane s tvorbo energije, ATP-ja. Ker imajo te reakcije pri sesalskih in bakterijskih celicah zelo podoben potek, niso primerne za inhibicijo.
- **biokemične reakcije II. razreda** so povezane s sintezo esencialnih aminokislin in vitaminov. Te reakcije so primernejše za inhibicijo, saj imajo sesalske in bakterijske cel. različne esencialne aminokislino in vitamine (npr.: bakterije same sintetizirajo folno kislino in s sulfonamidi zavremo sintezo folne kisline in njeno uporabo v bakterijskih cel., na njeno mesto se veže trimetoprim kot antagonist)
- **biokemične reakcije III. razreda** pravijo, da iz manjših molekul nastajajo večje in to lahko uporabimo za inhibicije sintez večjih molekul, kot so peptidoglikani (in s tem propad stene bakterijske cel.), proteini, nukleinske kisline

Rezistenca

Bakterija ima zaradi načina življenja minimalno možno količino dednega materiala, zato pri daljši odsotnosti tretiranja z antibiotiki, sčasoma izgubi 'nepotrebni' del dednega materiala, ki vsebuje zapis o rezistenci. Rezistenca se lahko prenaša z živali na žival, z živali na človeka, s človeka na človeka.

Najpomembnejši mehanizem za širjenje rezistence je konjugacija, s konjugativnimi plazmidi. Drugi mehanizmi širjenja so transpozoni (med plazmidoma, plazmid - kromosom), genske kasete, integroni (rezistenčni geni s prepoznavnim mestom) in genski vzroki kot so mutacije.

Mehanizmi rezistence:

- β – *laktamaza* cepi β – laktamski obroč v penicilinih, cefalosporinih in tako encimsko inaktivira AB (stafilokoki, nekatere Gram- bakterije)
- *kloramfenikol* – *acetiltransferaza* inaktivira AB
- *inaktivacija aminoglikozidov* s fosforilacijo, adenilacijo in acetilacijo
- *sprememba vezavnega mesta*: AB in bakterija se vežeta po principu ključ in ključavnica, če bakt. 'spremeni ključavnico' se AB ne more vezati
- *mikroorganizem zniža koncentracijo zdravila* preko inducibilnih proteinov v bakterijski steni z izplavljanjem tetraciklinov, fluorokinolonov in s spremembo permeabilnosti zaradi polisaharidnih sestavin zunaj membrane G- bakterij, z mutacijami ovojnice
- *alternativne metabolične poti*

Izogibanje rezistence:

-
- predhodna uporaba AB/KT pri pacientu
- nadaljevanje infekcije kljub zdravljenju (napačno odmerjanje, rezistenca ali napačna izbira antibiotika/kemoterapevtika)
- izolacija povzročitelja in izdelava antibiograma
- prilagoditev farmacevtske oblike
- zadostna koncentracija zdravila na mestu delovanja

Antibiogram

-
- korporacijski
- difuzijski
- dilacijski
- določa se minimalna inhibitorna koncentracija, minimalna baktericidna koncentracija, občutljivost seva

POTREBŠČINE

- trdno gojišče
- antibiotični diski (znani antibiotiki znane koncentracije)
- ravnilo
- priloga z inhibicijskimi conami

DELO

Na inštitutu za mikrobiologijo so nam predhodno že pripravili difuzijske antibiogramne. To so storili tako, da so na trdna gojišča zasejali bakterije, dodali antibiotične diske in vse inkubirali. Po inkubaciji smo okoli vsakega antibiotičnega diska izmerili premer cone inhibicije v mm in iz priloge z inhibicijskimi conami odčitali občutljivost ali odpornost bakterije na določen antibiotik.

MERITVE

Antibiogram št.: 776

Izolirana bakterija: STAPHYLOCOCCUS AUREUS			
Št. diska	antibiotik	Cona inhibicije (v mm)	S/I/R *
13	eritromicin	32	S
16	gentamicin	28	S
23	neomicin	33	S
32	trimetoprim	23	S

*S =sensitive, dobro občutljiv
I=intermediate, zmerno občutljiv
R=resistant, odporen

REZULTAT

Z antibiograma je razvidno, da je Staphylococcus aureus dobro občutljiv na eritromicin, gentamicin, neomicin in trimetoprim. Glede na to, da je bakterija dobro občutljiva na vse štiri antibiotike, med njimi izbiramo glede na vrsto infekcije, dostopnosti in cenovne ugodnosti.