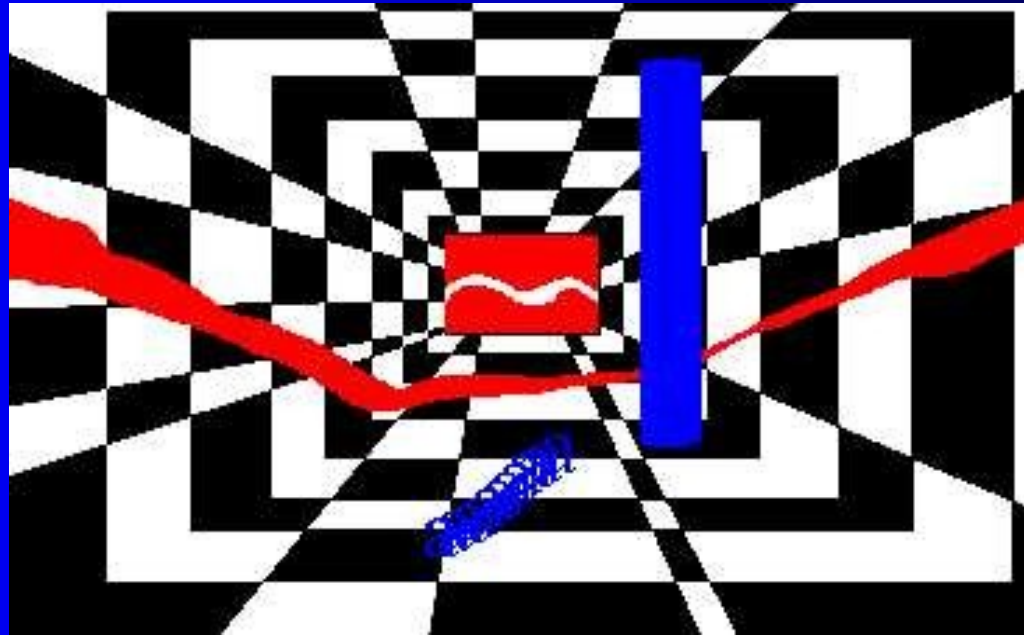


# Antimikrobiální látky



Mikrobiologie a imunologie  
BSKM021p + c + BZMI021p + c

Téma 4

Ondřej Zahradníček

# Obsah této prezentace

Antimikrobiální látky obecně

Přehled antibiotik

Přehled dalších antiinfektiv

Rezistence a polyrezistentní kmeny

Antibiotická politika

*In vitro* testování citlivosti

Fágová terapie

# Antimikrobiální látky obecně

# Možnosti „boje“ s mikroby

- **Imunizace** – využívá přirozených mechanismů makroorganismu
- **Dekontaminační metody** – hrubé fyzikální a chemické vlivy, působení vně organismu
- **Antimikrobiální látky** – jemné, cílené působení uvnitř organismu s cílem maximálního zásahu mikroba a minimálního vlivu na makroorganismus
- ***Výjimečně jiné možnosti (například „biologický boj“ s bakteriemi pomocí bakteriofágů a jejich produktů; kdysi rozvíjený, v době antibiotik pozapomenutý, v poslední době, vzhledem k výskytu rezistencí, opět aktuálnější)***

# Ještě dekontaminace, nebo už antimikrobiální látka?

- **Hranice** mezi dekontaminačními metodami a antimikrobiálními látkami je **neostrá**.
- Zpravidla se za dekontaminaci ještě považuje **působení na neporušenou kůži**.
- **Aplikace do rány** už znamená užití antimikrobiální látky (antiseptika)
- Důsledky i **legislativní**: dekontaminační prostředky, na rozdíl od antiseptik, nejsou považovány za léčiva. Hranice je ale neostrá, často se jedna a tatáž látka používá jako dekontaminační prostředek i jako antiseptikum

# Pojem „antibiotikum\*“ a jeho tři různé významy

*\*v dalším textu občas zkráceně – „atb“*

1. Synonymum pojmu „antimikrobiální látka“. Většinou se dnes v tomto významu nepoužívá (kdo chce jednoslovný název, může použít pojem „antiinfektivum“)
2. **Antiinfektivum určené proti bakteriím (většinou „s výjimkou mykobakterií“; dnes nejčastější význam, budeme se ho držet)**
3. Antiinfektivum určené proti bakteriím, výhradně přírodního původu (látka zodpovědná za antagonismus mezi dvěma organismy – antibiόzu)

# Druhy antimikrobiálních látek I

Látky působící celkově:

- **Antiparazitární látky** proti parazitům (dále se dělí na anthelmintika, antiprotozoární látky aj.)
- **Antimykotika** proti kvasinkám a vláknitým houbám
- **Antivirotika** proti virům
- **Antituberkulóza** proti mykobakteriím
- **Antibiotika** proti všem ostatním bakteriím  
(dnes tedy obvykle zahrnuje i syntetické látky, kdysi vydělované zvláště jako **antibakteriální chemoterapeutika**)

# Druhy antimikrobiálních látek

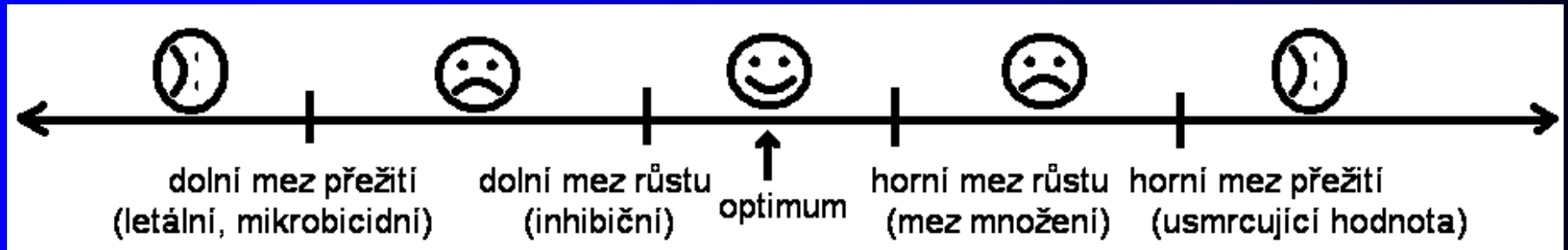
Látky působící lokálně:

- **antiseptika** (ve skutečnosti jsou to ale zpravidla látky buď používané i jako celková antibiotika/antimykotika/antivirotiky nebo jim blízké, anebo látky používané také jako desinfekční prostředky)

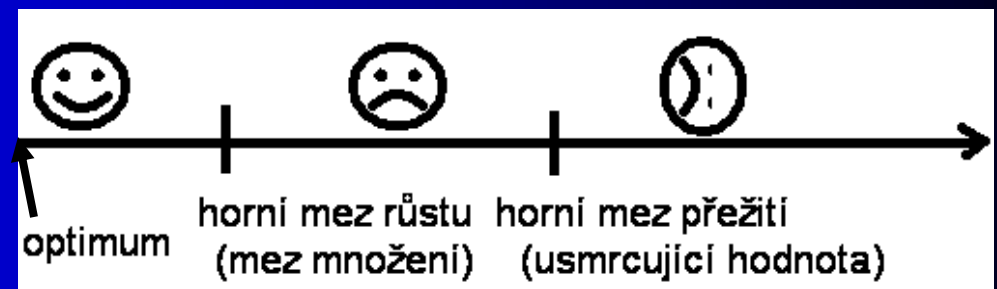
**Lokální používání antiinfektiv má určité výhody, například často účinkuje i na bakteriální biofilm, a také se při lokální formě většinou tolik neprojeví případné toxické účinky látky.**



# Působení určitých vlivů na mikroby I



- Při působení vlivu jako je pH má osa působení horní i dolní extrém



- Při působení antimikrobiálních látek má logický smysl pouze pravá polovina osy (*koncentrace antibiotika dost dobře nemůže být menší než nulová*)

# Působení vlivů na mikroby II

- Při **dekontaminaci** trváme na **usmrcení mikrobů** (mikrobicidní efekt)
- Při **užití antimikrobiálních látek** můžeme počítat se spoluprací pacientovy imunity, proto **obvykle stačí i mikrobistatický (inhibiční) účinek**
- Toto však **neplatí u akutních stavů či imunokompromitovaných pacientů**, kde se snažíme o **mikrobicidní působení vždy**

**MIC, MBC, primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb**

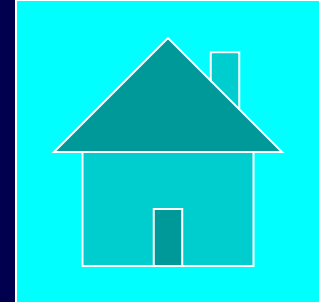
**MIC – minimální inhibiční koncentrace** je pojem, který se u antibiotik používá pro označení meze růstu (množení) mikroba

**MBC – minimální baktericidní koncentrace** se používá pro mez přežití bakterie. U virů by se použil pojem „minimální virucidní“ a podobně.

**Primárně baktericidní** jsou atb, kde MIC a MBC jsou si téměř rovny (*obdobně fungicidní apod.*)

**Primárně bakteriostatická** jsou atb, u kterých se využívá hodnoty nad MIC, ale nikoli nad MBC

# Primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb



Primárně baktericidní atb

MIC MBC



konzentrace atb

MIC

LÉČEBNÉ  
KONCENTRACE

MBC



toxicita pro makroorgs.

Primárně bakteriostatické atb

# Přehled antibiotik

# Mechanismy působení antibiotik

- **Na buněčnou stěnu (baktericidní)**
  - Betalaktamová antibiotika
  - Glykopeptidová antibiotika (působí i na proteosyntézu)
- **Na cytoplasmatickou membránu** – polypeptidy (baktericidní)
- **Na nukleovou kyselinu** – chinolony (baktericidní)
- **Na proteosyntézu:** aminoglykosidy (baktericidní); makrolidy, tetracykliny, linkosamidy, amfenikoly (bakteriostatické)
- **Na metabolismus** – sulfonamidy, bakteriostatické

BAKTERICIDNÍ

BAKTERIO-  
STATICKÁ

**Primárně bakteriostatická antibiotika nejsou vhodná k léčbě akutních stavů, pacientů s poruchou imunity a podobně.**

# Betalaktamová antibiotika

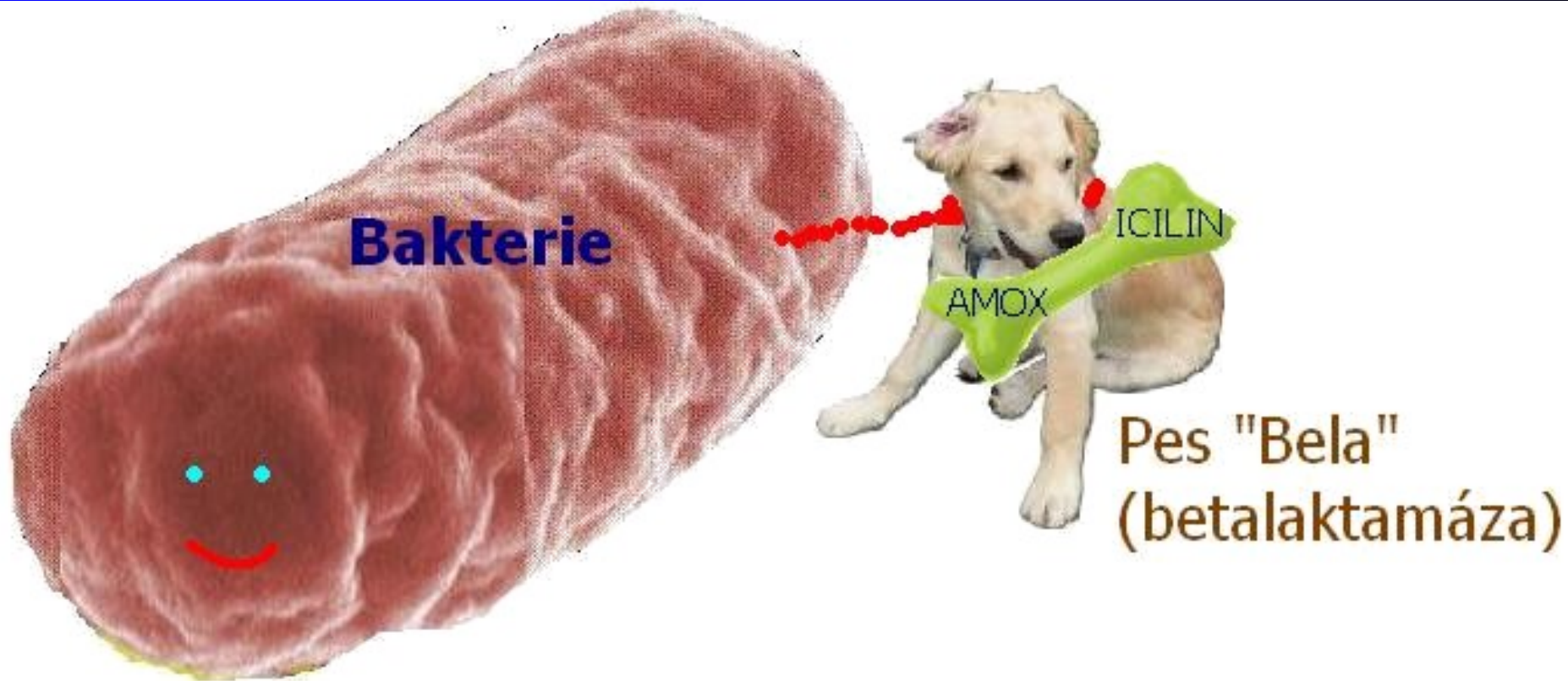
- Působení na **buněčnou stěnu**
- Jsou **baktericidní**, působí však jen na **rostoucí bakterie**, které si právě budují svou stěnu
- Jsou téměř **netoxické** (lidské buňky stěnu nemají), ale poměrně často na ně vznikají **alergie**
- **Patří sem:**
  - Penicilinová antibiotika s několika podskupinami
  - Cefalosporiny (dále se dělí na I. až IV. generaci)
  - Monobaktamy
  - Karbapenemy

# Penicilinová antibiotika

- **Klasický „Flemingův penicilin“** je stále dobrý např. na angíny, původce syfilis i spoustu dalších bakterií. Existuje injekční (G-penicilin) a tabletová (V-penicilin) forma, a různé formy s dlouhodobým účinkem (tzv. depotní)
- **Oxacilin** – rozšíření na stafylokoky (ty původně byly citlivé na penicilin, ale rychle začaly být rezistentní)
- **Ampicilin a amoxicilin** – na některé enterobakterie, enterokoky a další mikroby
- Další rozšíření spektra: **piperacilin, tikarcilin** apod. (hlavně na pseudomonády)
- Peniciliny **potencované inhibitory betalaktamáz** (viz dále): amoxicilin + kyselina klavulanová, ampicilin + sulbaktam, piperacilin + tazobaktam

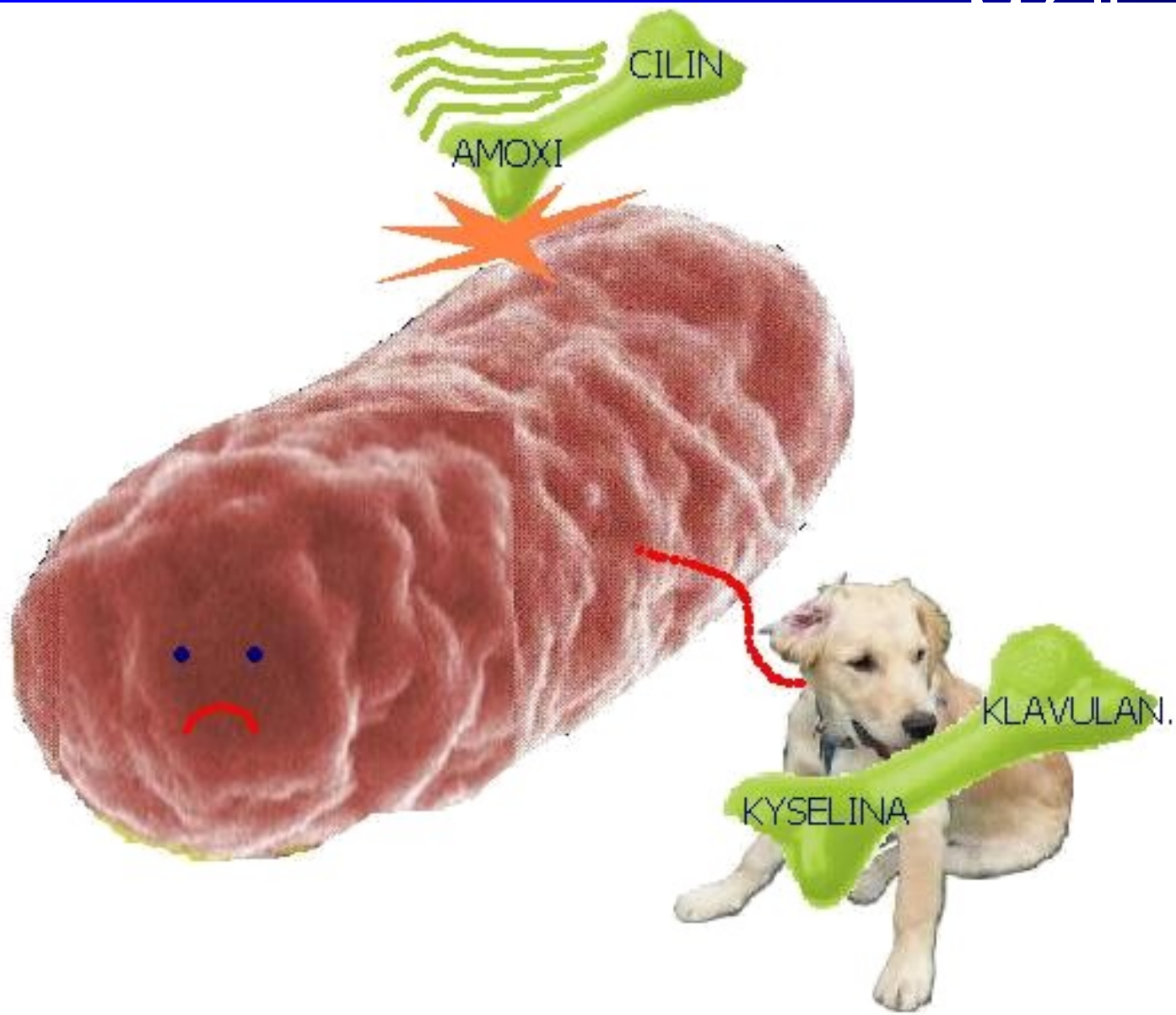


# Inhibitory betalaktamáz – 1



- Působíme-li samotným antibiotikem, je inaktivováno bakteriální betalaktamáza.

# Inhibitory betalaktamáz – 2



k  
za na  
aktivnější  
zvolí si  
ibiotikum  
e  
ě působit.

# Inhibitory betalaktamáz vždycky nestačí

- Bohužel, **inhibitory betalaktamáz** zabírají jen u méně účinných typů betalaktamáz
- Existují velmi silné, **širokospektré betalaktamázy** (viz také dále), u kterých inhibitory nestačí (ani při jejich použití není léčba spolehlivě účinná)
- Určitý **efekt ale lze pozorovat i u těchto betalaktamáz**. To se využívá v diagnostice, kdy se pozoruje rozdíl v účinku určitého antibiotika s inhibitorem a bez něj



# Ukázky penicilinů

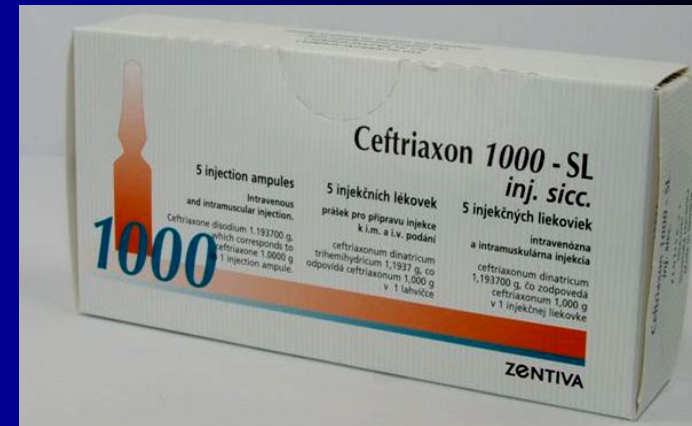
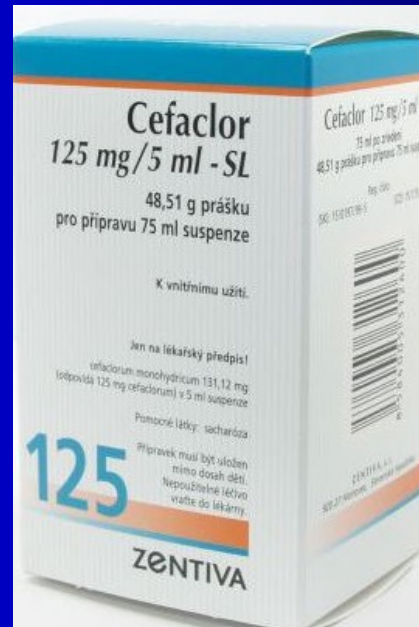


Všechny fotografie antibiotik převzaty z AISLP

# Cefalosporiny

- Jsou příbuzné penicilinům, přesto nebývají zkřížené alergické reakce. Při alergii na peniciliny je přesto nutná opatrnost, když se cefalosporiny podávají.
- **I. generace:** na G+ bakterie, např. cefalexin (CEFACLEN)
- **II. generace:** více na enterobakterie, např. cefuroxim (ZINNAT, ZINACEF)
- **III. generace:** i na některé rezistentní G-bakterie: ceftriaxon (ROCEPHINE), cefotaxim (CLAFORAN), i na pseudomonády: cefazidim
- **IV. generace:** cefepim (MAXIPIME), rezervní na velmi rezistentní mikroby

# Ukázky cefalosporinů





# „Nové betalaktamy“

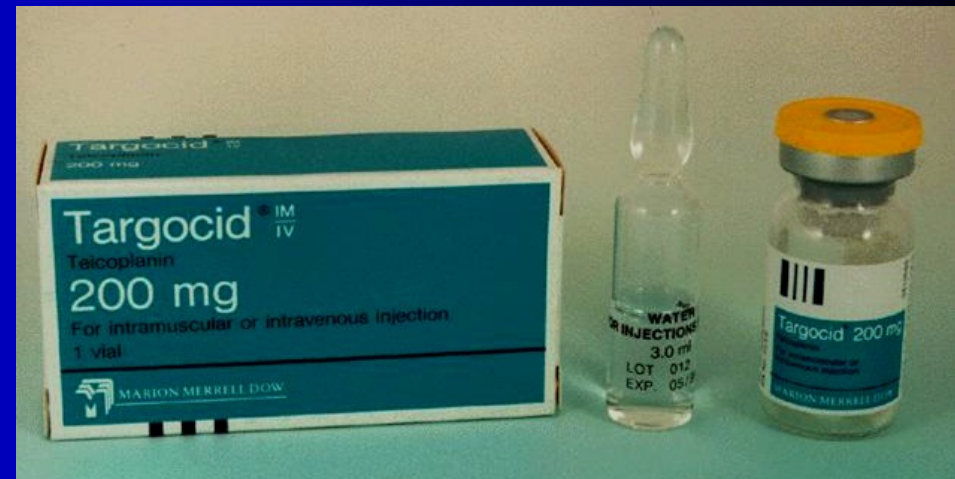
- **Monobaktamy** – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). Neúčinkují na G+.
- **Karbapenemy** – imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) – na pseudomonády a producenty betalaktamáz (ertapenem – INVANZ jen na druhé z uvedených)



# Glykopeptidová antibiotika

- Působí také na syntézu buněčné stěny, ale i na proteosyntézu. Nejsou příbuzná s betalaktamy. Jsou jen na G+.
- Používají se jako **rezervní**, např. u methicilin rezistentních stafylokoků (MRSA)
- Patří sem **vankomycin** (EDICIN) a méně toxický, ale dražší **teikoplanin** (TARGOCID)

*V současné době se testuje nové slibné antibiotikum příbuzné glykopeptidům. Jmenuje se **televancin**.*







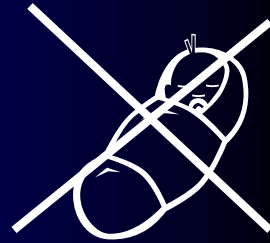
# Polypeptidová antibiotika



- Působí na cytoplasmatickou membránu
- Jsou vysoce toxická: **ototoxická, nefrotoxická**
- **Polymyxin B** se používá jen lokálně (např. součást ušních kapek Otosporin)
- **Polymyxin E – kolistin** se ve výjimečných případech užívá celkově
- Působí i na nerostoucí bakterie
- Rezistentní jsou všechny grampozitivní bakterie a všechny protey, providencie, morganelly a serratie

# Chinolonová chemoterapeutika I

- Působí na nukleové kyseliny (inhibice gyrázy)
- Od 2. generace jsou baktericidní
- Nepodávat do 15 let (růstové chrupavky)
- **I. generace** (kyselina oxolinová) a **II. generace** (norfloxacin – NOLICIN) jen pro močové infekce
- Hodně používaná **III. generace** – ofloxacin (TARIVID), ciprofloxacin (CIPLOX), pefloxacin (ABAKTAL) – i pro systémové infekce



# Aminoglykosidy

- Působí **baktericidně v úvodu proteosyntézy**
- Jsou **ototoxické** (poškozují sluch) a **nefrotoxické** (poškozují ledviny)
- **Při současném podávání s peniciliny a cefalosporiny** se účinek zvyšuje, takže stačí podat menší dávku (která je méně toxická)
- **Streptomycin** se používá už jen jako antituberkulotikum.
- Nejvíc se používá **gentamicin a amikacin**
- **Neomycin** s bacitracinem dohromady = lokální framykoin (PAMYCON). *Neomycin je příliš toxický, proto lze tuto směs používat jen pro lokální léčbu.*

*Už ve starých dílech „Nemocnice na kraji města“ se léčí „gentlemanovými kouličkami“... vlastně gentamicinovými kuličkami 😊*

# Ukázky aminoglykosidů



# Makrolidy, linkosamidy, tetracykliny, amfenikoly

- Působí na **proteosyntézu**, avšak nikoli na její počáteční fázi. Všechny jsou **bakteriostatické**
- **Makrolidy a linkosamidy** jsou vhodné jen pro **grampozitivní bakterie** (až na výjimky, jako jsou hemofily a některé G- anaeroby)
- **Tetracykliny a amfenikoly** mají široké spektrum
- Tetracykliny a amfenikoly patří k **starším antibiotikům**, dnes se pro toxicitu užívají spíše méně. Naopak makrolidy se dnes až **nadužívají**.

# Makrolidy (a azalidy)

- **I. generace:** erythromycin, v praxi se užívá málo, ale v laboratoři se pořád testuje citlivost na něj, která se u mnohých bakterií dá vztáhnout i na ty další.
- **II. generace:** roxithromycin (RULID); josamycin (WILPRAFEN) a spiramycin se příliš nepoužívají
- **III. generace:** klarithromycin (KLACID), azithromycin (SUMAMED). Azithromycin se někdy nepovažuje za pravý makrolid, ale za **azalid**, od ostatních se liší lepším intracelulárním průnikem a dlouhodobým účinkem

# Linkosamidy

- Používá se **linkomycin** (LINCOCIN) a **klindamycin** (DALACIN C)
- Rezervní antibiotika určená zejména pro použití v **ortopedii a chirurgii**
- Velmi dobrý účinek na většinu **anaerobů**
- Výjimkou je ***Clostridium difficile*** – **rezistentní**. Při dlouhodobém podávání linkosamidů (někdy ovšem i jiných antibiotik) se přemnoží a produkuje velká množství toxinu. Vznikne závažné onemocnění – **pseudomembranosní enterokolitida**



# Ukázky makrolidů a linkosamidů





# Tetracyklinová antibiotika

- Poměrně **široké spektrum**, ale mohou být sekundární rezistence
- **Nesmějí se podávat do deseti let (vývoj zubů)**
- Používají se dnes méně než dříve, ale občas jsou stále nenahraditelné (u chlamydiových a mykoplasmových nemocí jsou lékem volby)
- Nejvíc se používá **doxycyklin**

## Chloramfenikol (amfenikoly)

- **Široké spektrum a nepříbuznost** s jinými atb je výhoda (při rezistenci na jiná atb zůstává účinný)
- Má vynikající **průnik do likvoru**
- Avšak: je výrazně **hematotoxický** (nepříznivě ovlivňuje krvetvorbu), proto se dnes už skoro nepoužívá



# Analoga kyseliny listové

- Patří sem zejména **sulfonamidy**, syntetické antimikrobiální látky, které se začaly používat ještě před penicilinem
- Nežádoucí účinky jsou **kožní alergické projevy**, fototoxicita, vzácně i útlum kostní dřeně
- Látky jsou **bakteriostatické** a používají se nejvíce na močové, ale občas i např. respirační infekce
- Nejběžnější je **sulfametoxazol** v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem **trimetoprimem** – **ko-trimoxazol** (BISEPTOL, SUMETROLIM a několik desítek dalších firemních názvů této kombinace). V této kombinaci může být při vyšších koncentracích jeho účinek i baktericidní
- Působí kromě bakterií i proti některým prvokům

# Nitrofurantoin (a nifurantel)

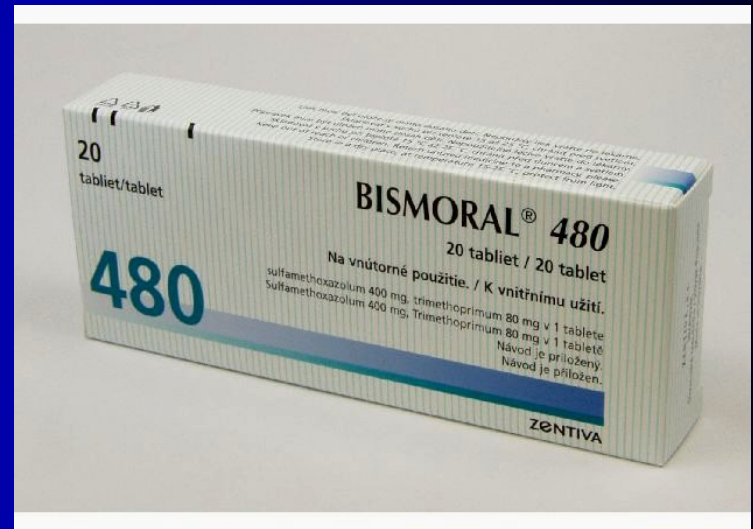
- Působí na **metabolismus cukrů**. Je **bakteriostatický**. Mají poměrně široké spektrum
- **Nitrofurantoin** se užívá na močové infekce. Podezíral se ze závažných nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt, ty se však již v současnosti nepovažují za tak závažné.
- **Nifuratel** se používá lokálně, hlavně v gynekologii, buď samotný (MACMIROR) nebo v kombinaci s antimykotikem (MACMIROR KOMPLEX, kombinace s nystatinem)

# Nitroimidazoly

- Působí na syntézu nukleových kyselin u **anaerobních bakterií**. Kromě nich ale působí také na prvoky (*T. vaginalis*, *E. histolytica*)
- Používá se **metronidazol** (ENTIZOL, EFLOLAN a **ornidazol** (AVRAZOR, TIBERAL). Nejčastěji se využívají v léčbě gynekologických nebo střevních infekcí
- Některá se **kombinují s antimykotiky**, např. KLION je směs metronidazolu s antimykotikem – Mikonazolem. Používá se v gynekologii.



# Ukázky ko-trimoxazolu a nitroimidazolů



# Nová antibiotika



- **Linezolid (ZYVOXID)** je antibiotikum z nové skupiny **oxazolidinových** antibiotik. Inhibuje proteosyntézu. Používá se proti G+ mikrobům tam, kde nechceme použít glykopeptidy, případně u rezistence na ně (vankomycin rezistentní enterokoky – viz dále)
- **Quinupristin+dalfopristin** je kombinovaný přípravek **streptograminových** antibiotik se širokým spektrem účinku (SYNERCID)
- **Tigecyklin (TIGACIL)** je **glycylcyklinové** antibiotikum vzdáleně příbuzné tetracyklinům, rovněž se širokým spektrem
- **Fidaxomicin (DIFICLIR)** je nové **makrocyclické** antibiotikum proti infekcím *Clostridium difficile*

Přehled  
dalších  
antiinfektiv



# Antituberkulotika

- Na rozdíl od běžných antibiotik se používají vždycky **v kombinaci**, kombinují se tři nebo čtyři
- Důvodem je častý **vznik rezistence**, a zároveň také nutnost zasáhnout tuberkulózní bacily **uvnitř lidským buněk i mimo buňky** (některé léky účinkují jen na ty nebo na ony)
- Nejčastěji se používá **streptomycin, rifampicin, izoniazid, etambutol, etionamid** a některá další

# Antivirotika (virostatika)

- Používají se jen u **závažných virových infekcí**, běžné se léčí symptomaticky
- U velkého množství virů ani **neexistuje adekvátní antivirotická léčba**
- V praxi se zatím **nepoužívá in vitro testování** citlivosti virů na antivirotika
- Léčba se proto opírá spíše o zkušenosti ze **změn účinnosti** jednotlivých preparátů
- Zpravidla mají smysl jen **je-li infekce zachycena v inkubační době nebo ve fázi prodromů**, ne již u rozvinuté infekce (např. herpesvirové)

# Přehled antivirotik (kromě antiretrovirotik)

(stačí umět uvést příklady)

HSV (1 a 2), VZV	<b>aciklovir</b>	p. o., i. v., lokálně
HSV, VZV, EBV	valaciklovir	p. o.
CMV	valaganciklovir	p. o.
HSV1, HSV2	trifuridin	p. o.
CMV, HBV, HSV	ganciklovir	i. v.
RSV, chřipka a jiné	foskarnet	i. v.
chřipka A	ribavirin	i. v., p. o., aerosol
hepatitida B	adefovir dipivoxil	p. o.
HPV	podofylotoxin	lokálně
HPV, VZV, HBV	interferony	i. v.
chřipka	<b>amantadin, zanamivir, oseltamivir</b>	p. o.

# Léky účinné proti herpesvirům

- Používají se **lokálně i celkově**
- Působí **proti replikaci virů**
- Dávkují se **po osmi až dvanácti hodinách**
- Pro léčbu pásového oparu je u acikloviru **doporučeno použít parenterální formu**
- Pro léčbu infekcí CMV se užívá **ganciklovir, valaganciklovir, cidofovir a foskarnet**. Jsou účinnější, ale bohužel i toxičtější.

Při oparu lokalizovaném na rtu lze údajně též použít extrakt z meduňky (*Mellisa officinalis*), který obsahuje např. kyselinu rozmarýnovou. Extrakt má být účinný především v počátečních stádiích onemocnění. (Nalezeno na internetu, bez záruky)

# Herpes simplex: léčba

*Shora: famciklovir,  
valaciklovir,  
acyklovir*



[opt.pacificu.edu/ce/catalog/14382-AS/Herpes.html](http://opt.pacificu.edu/ce/catalog/14382-AS/Herpes.html)



# Léky účinné proti chřipce

- Používají se **u oslabených osob**
- Na rozdíl od očkování je **nelze použít k primární prevenci**, některé však lze použít k **profylaxi**
- Starší: **amantadin a rimantadin**, ztrácejí účinnost (proti klasické chřipce). Brání **průniku a začlenění viru do buňky**
- **Oseltamivir a zanamivir** jsou modernější a účinnější preparáty, k použití i proti H5N1. Jsou to **inhibitory neuraminidázy**
- Dávkuje se po 12–24 hodinách. Léčbu je třeba zahájit **co nejdříve**

# Přehled antiretrovirotik, tj. léků proti HIV (jen pro informaci, stačí znát 1–2 příklady)

Inhibitory proteáz	sakinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir
Nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy	<b>zidovudin, didanosin</b> , stavudin, zalcitabin, lamivudin, abakavir, tenofovir, emtricitabin
Kombinace předchozích	tamivudin + zidovudin tenofovir + emtricitabin
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy	nevirapin, efavirenz

# Další antivirotika

- **Interferony** se používají v léčbě papilomavirových infekcí, hepatitid, infekcí způsobených virem varicella-zoster aj. Účinek je komplexní
- **Podofylotoxin** se používá lokálně proti papilomavirovým condylomata acuminata
- **Z dalších** se používá vidarabin, iododeoxyuridin a mnoho dalších
- **Rozvoj antivirotik** je očekáván



[http://depts.washington.edu/nnptc/online\\_training/std\\_handbook/gallery/pages/rectalcondyloma.html](http://depts.washington.edu/nnptc/online_training/std_handbook/gallery/pages/rectalcondyloma.html)



# Antimykotika

- Antimykotika jsou **léky na houby** (tj. kvasinky a plísně, přesněji řečeno jimi způsobená onemocnění)
- **Lokální antimykotika** se používají u nekomplikovaných kožních a slizničních mykotických infekcí
- **Celková léčba** je nutná u systémových mykóz, ale i u opakujících se nebo komplikovaných mykóz kožních a slizničních (například vaginálních)

# Polyenová antimykotika: amfotericin B

- **Amfotericin B** je účinné, ale velmi toxické (nefrotoxické) antimykotikum.
- **Nepůsobí příliš na dermatofyty\***, ale na **kvasinky má dobrou účinnost** i při rezistenci na imidazolová a triazolová antimykotika. Působí i na aspergily a mucory. Navzdory své jedovatosti zůstává lékem volby u některých závažných infekcí, kde by jiná léčba nebyla dostatečně účinná.
- Účinkuje také proti některým prvokům.

*\*vláknité kožní houby, více v prezentaci o houbách a parazitech*

# Polyenová antimykotika: ambisom

- **Ambisom** je odvozenina, takzvaný *liposomální derivát* amfotericinu B
- Spektrum účinnosti je zachováno, přičemž výskyt nežádoucích projevů je nižší (asi pětinasobně nižší toxicita)
- Z klinického pohledu je také výhodný, protože jeho podávání nevyžaduje několikahodinové infúze, ale jen asi 40 minut
- Jde ovšem bohužel o velmi nákladný preparát

# Polyenová antimykotika: ostatní

- **Nystatin** účinkuje zejména na kandidy a používá se s výhodou k eliminaci střevního rezervoáru kandidové infekce *(tj. situace, kdy kvasinková infekce vypukla mimo střevo, ale ze střeva je stále „zásobována“ novými a novými kvasinkami)*
- **Natamycin** má podobné zaměření. Při použití vaginálních globulí se projevuje jeho současný účinek na bičinky poševní
- Ani tyto preparáty neúčinkují na dermatofyty

# Imidazolová antimykotika

- **Lokálně i celkově** podávané preparáty, na rozdíl od většiny jiných se používají i perorálně (= ústy, v tabletách)
- **Inhibice syntézy ergosterolu** v membráně
- Minimální **nežádoucí účinky**
- Hodí se k léčbě **kožních a slizničních, nikoli však systémových mykóz**
- Patří sem **mikonazol a ketokonazol**, a dále pouze lokální **klotrimazol, ekonazol, bifonazol, oxikonazol a fentikonazol**

# Triazolová antimykotika

- Jsou **účinnější než imidazoly**, ani ne tak spektrem účinku, ale spíše biologickým poločasem, dávkováním apod.
- Lze je použít i k léčbě **systemových mykóz**
- Patří sem **itrakonazol, flukonazol** a nový **vorikonazol**
- **Flukonazol** je dobře snášen a je účinný, avšak druh *Candida krusei* je primárně rezistentní
- **Itrakonazol** je lékem volby u aspergilózy průdušek a plic (= bronchopulmonární). Používá se perorálně.

# Analoga nukleotidů

- **Flucytosin** (5-fluorocytosin) se v buňce houby mění na cytostatikum, kdežto člověk ho příliš nemetabolisuje, takže mu neškodí
- **Nedoporučuje se podávat ho samotný (v monoterapii)**, spíše v kombinaci s amfotericinem B.
- Výjimka z předchozího: u dětí lze monoterapii použít u **kandidózy močových cest.**



# Casposofungin a anidulafungin

- Casposofungin (CANCIDAS) a nový anidulafungin (ECALTA) jsou **echinokandidová** antimykotika k léčbě **invazivní kandidózy a aspergilózy**
- Jsou to rezervní antimykotika
- Nebývají na ně rezistence

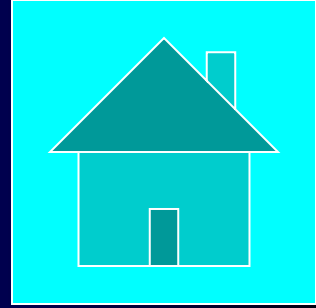
## Terbinafin a naftifin


- Jsou to novější látky k léčbě dermatomykóz

## Jodid draselný

- Opomíjená lokální terapie některých kandidóz

# Antiparazitární látky



- Antiparazitární látky je **souhrnný název** pro látky působící proti parazitům
- **Ve skutečnosti je tato skupina různorodá** tak, jako jsou různorodí paraziti sami
- *In vitro* citlivost se u parazitů netestuje
- Chemoprophylaxe malárie představuje snad jediný případ, kdy se antimikrobiální látka používá **dlouhodobě k profylaxi** 
- Dělí se na antiprotozoika, anthelmintika a látky proti vnějším parazitům

# Rezistence a polyrezistentní kmény

# Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

- **Primární rezistence:** všechny kmeny daného druhu jsou rezistentní. Příklad: betalaktamová atb nepůsobí na mykoplasmata, která vůbec nemají stěnu.
- **Sekundární rezistence:** vznikají necitlivé mutanty, a ty při selekčním tlaku antibiotika začnou převažovat. (Escherichie mohou být citlivé na ampicilin, ale v poslední době výrazně přibývá rezistentních kmenů)

*Jediný způsob, jak zjistit sekundární rezistenci, je laboratorní otestování citlivosti daného konkrétního kmene na antibiotika.*

# Mechanismy rezistence

- Mikrob **zabrání vniknutí** antibiotika do buňky
- Mikrob **aktivně vypuzuje** antibiotikum z buňky
- Mikrob nabídne antibiotiku **falešný receptor**
- Mikrob **enzymaticky štěpí** antibiotikum  
(například betalaktamázy štěpí betalaktamová antibiotika)

# Epidemiologicky významné rezistence – 1

- **MRSA** – methicilin rezistentní stafylokoky. Nevzpouštějí do svých buněk oxacilin ani jiné betalaktamy. Mnohé MRSA jsou rezistentní také na další atb (makrolidy, linkosamidy). Citlivé zůstávají glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin).
- **VISA, VRSA** – stafylokoky částečně nebo úplně rezistentní i na glykopeptidy
- **VRE** – vankomycin rezistentní enterokoky. Snadno se šíří – enterokoky má spousta lidí ve stolici





# Epidemiologicky významné rezistence – 2

- **Producenti ESBL** (Extended Spectrum Beta Lactamase). G- bakterie (klebsiely, ale i *E. coli* aj.) mohou tvořit širokospektré betalaktamázy, kde ani účinek inhibitorů není dostatečný. Účinné bývají jen karbapenemy a někdy některá ne-betalaktamová atb.
- **MLS rezistence** je sdružená rezistence na makrolidy a linkosamidy (a streptograminy), u streptokoků a stafylokoků. U *S. aureus* zatím naštěstí vzácné.

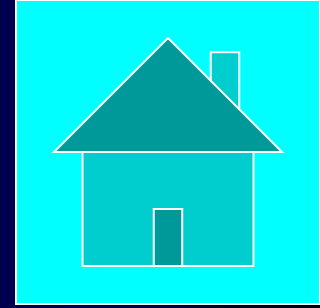
# Mediální rozměr těchto kmenů

- Týká se jen **určitých typů (zejména MRSA)**
- Často **ovlivňuje i zdravotnický personál**
- Lidé přitom mají strach z MRSA, ale pomíjejí jiné, rovněž velice závažné rezistence (VRE, ESBL, MLS rezistence stafylokoků)
- **Podobná situace je i u jiných mikrobiálních nemocí („masožravé streptokoky“, „šílené krávy“, „ptačí chřipka“ – často mají své „lidové názvy“)**

Obav ruče využívají různé firmy, které nabízejí „zaručené přípravky“. Zde patientský „MRSA-kit-bag“

[www.healthtec.co.uk/mrsa.htm](http://www.healthtec.co.uk/mrsa.htm)





# Obavy veřejnosti (včetně zdravotnické, zejména sester)

- je třeba **obrátit konstruktivním směrem** (chování, které opravdu vede ke snížení riskantního chování ve vztahu k nemoci)
- naopak je třeba **zamezit nekonstruktivní panice**, která má za následek tlak na zbytečné nezdůvodněné vyšetřování osob, které nejsou v riziku, zbytečné užívání léčiv a podobně

# Antibiotická politika

# „Antibiotická politika“, atb střediska

- Používání širokospektrých antibiotik představuje **selekční tlak** – přežívají rezistentní kmeny bakterií
- V zemích, kde se antibiotika používají volně, bývají **vysoké počty rezistencí na antibiotika**
- U nás existují „**volná antibiotika**“, která mohou lékaři předepisovat volně, a „**vázaná atb**“, jež musí schvalovat antibiotické středisko
- **Atb střediska** bývají zřizována při velkých nemocnicích. Dělají i poradenskou činnost.



# Principy antibiotické politiky

Převzato z přednášky prim. Jindráka z Nemocnice na Homolce pro studenty 2. LF UK v rámci výuky farmakologie

- omezení **používání antibiotik na léčbu infekcí**
- trvalé **zvětšování prostoru cílené léčby na úkol empirické (tj. léčby „podle zkušenosti“)**
- eliminace **nevhodné a chybně indikované léčby**
- eliminace **chybné volby antibiotika**
- eliminace **chybného dávkování a délky podávání**

*Tolik pan primář Jindrák, další rozvinutí jednotlivých bodů už je moje 😊*

# Omezení používání antibiotik

- používání antibiotik u **virových infekcí**
- používání antibiotik u **neinfekčních onemocnění**
- používání antibiotik **z rozpaků**, „protože je to zvykem“, „protože to chce pacient“
- používání **„profylaxe“** tam, kde to není indikováno a kde o žádnou profylaxi nejde
- používání **celkových antibiotik k lokální léčbě**, často tam, kde vůbec není léčba indikována (i při lokálním podávání antibiotik se zvyšuje riziko bakteriální rezistence)

# Je třeba poučit i pacienty

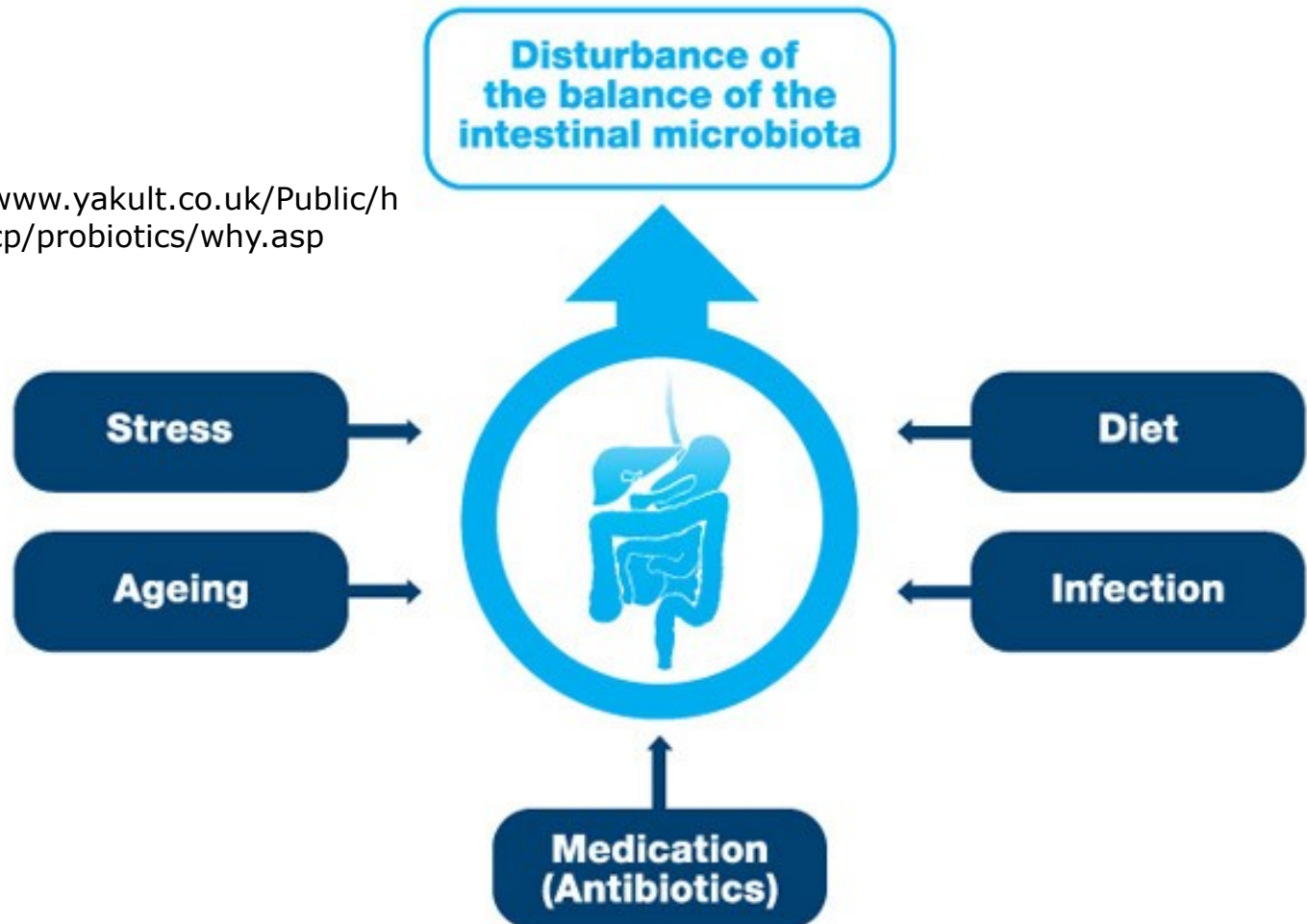
A cartoon illustration for an antibiotic awareness campaign. At the top left, four mischievous-looking germs (two green, one blue, one purple) are gathered. In the center, a large black box contains the text 'Help Your Antibiotics Do Their Job'. Below this, a yellow box lists three instructions: 'Take as directed', 'Finish the full prescription even if you are feeling better', and 'Help prevent antibiotic resistance'. To the right, a purple superhero character with a red cape and a blue 'A' on his chest stands with arms outstretched, surrounded by a bright yellow sunburst. Below him, two green germs are running away in fear, one with its arms raised in a 'surrender' gesture.

**Help Your Antibiotics Do Their Job**

- Take as directed
- Finish the full prescription even if you are feeling better
- Help prevent antibiotic resistance

# Tam, kde má pacient normální mikroflóru, znamenají atb často nežádoucí zásah (ve střevě)

[www.yakult.co.uk/Public/hcp/probiotics/why.asp](http://www.yakult.co.uk/Public/hcp/probiotics/why.asp)



# Individualizace podání atb

- Každé předepsání atb by mělo být **individuální**, mělo by být použito takové atb a v takovém dávkování, aby to odpovídalo konkrétní situaci daného pacienta
- Nelze objednávat antibiotika „do zásoby, aby na oddělení bylo“



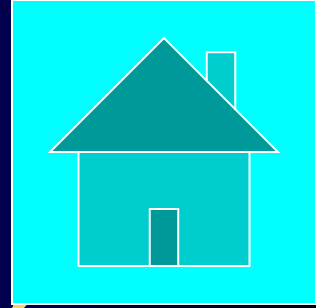
It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

# Ekonomika antimikrobiální léčby

- Oblast antimikrobiální terapie má i jednu **výhodu**. V mnoha jiných oblastech je účinná a komfortní léčba drahá, levná léčba může být medicínsky horší
- U antibiotik zpravidla platí, že **medicínské hledisko** (volit cíleně preparát s úzkým spektrem účinku, neselektující rezistentní kmeny) je také **ekonomicky výhodné** – tyto klasické preparáty bývají (levná) generika

*Problém je ale to, že ty levné léky občas nechce nikdo vyrábět. A další problém je ten, že některé léky, jejichž používání nežádoucí, začínají být i levné (skončila jim už patentová ochrana), takže už tato výhoda bohužel přestává tak docela platit.*

# Spolupráce s veterináři



- Problémem při komplexním řešení atb rezistence je také **veterinární používání antibiotik**
- Ještě před nemnoha lety se antibiotika používala u zvířat i **z jiných než terapeutických důvodů** (jako výživový doplněk). To je nyní přinejmenším **v EU zakázáno**
- Připouští se tedy jen terapeutické (léčebné) použití atb u zvířat, a to pokud možno **použití takových atb, která se nepoužívají u člověka**. Ovšem s ohledem na zkřížené rezistence to nemusí být dostatečné



*In vitro*  
testování  
citlivosti

# Metody zjišťování citlivosti *in vitro*

- Zjišťování citlivosti *in vitro* = v laboratoři
- Nezaručí stoprocentní účinnost léčby
- Přesto vhodné u většiny nálezů kultivovatelných patogenních bakterií
- V běžných případech **kvalitativní** testy (citlivý – rezistentní). Nejčastěji se používá klasický **difúzní diskový test**.
- U závažných pacientů **kvantitativní** (zjišťujeme MIC), zpravidla **E-testem** nebo **mikrodilučním testem**

# Difúzní diskový test

- Na MH (nebo jiný) agar se štětičkou **plošně naočkuje suspenze bakterie**
- Pak se nanášejí tzv. **antibiotické disky** – papírky napuštěné antibiotikem
- **Atb difunduje** (prostupuje) z disku agarem dál
- **Koncentrace atb klesá** se vzdáleností od disku
- Pokud mikrob roste až k disku, nebo má jen malou zónu, je **rezistentní** (necitlivý)
- Je-li kolem disku dost velká zóna citlivosti (větší než stanovená hranice), je **citlivý**.

# Difúzní diskový test

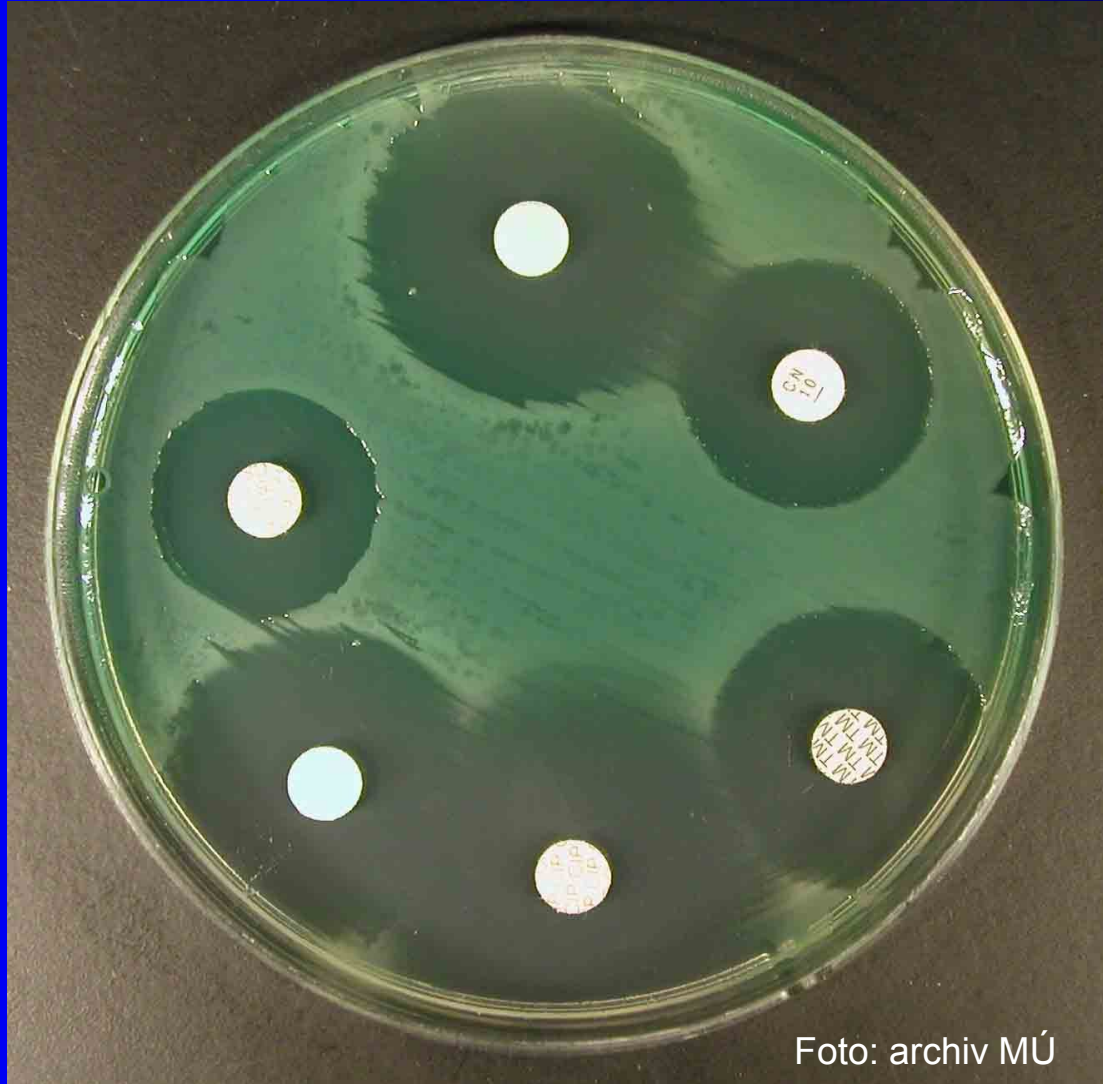
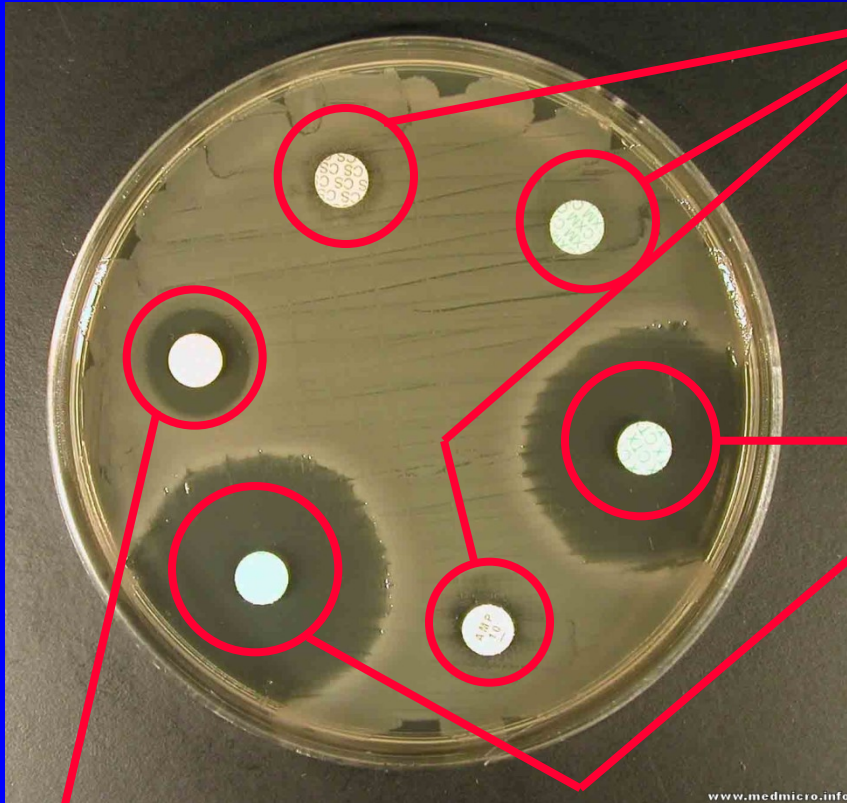


Foto: archiv MÚ

# Difúzní diskový test v praxi: zóny se změří a porovnají s referenčními



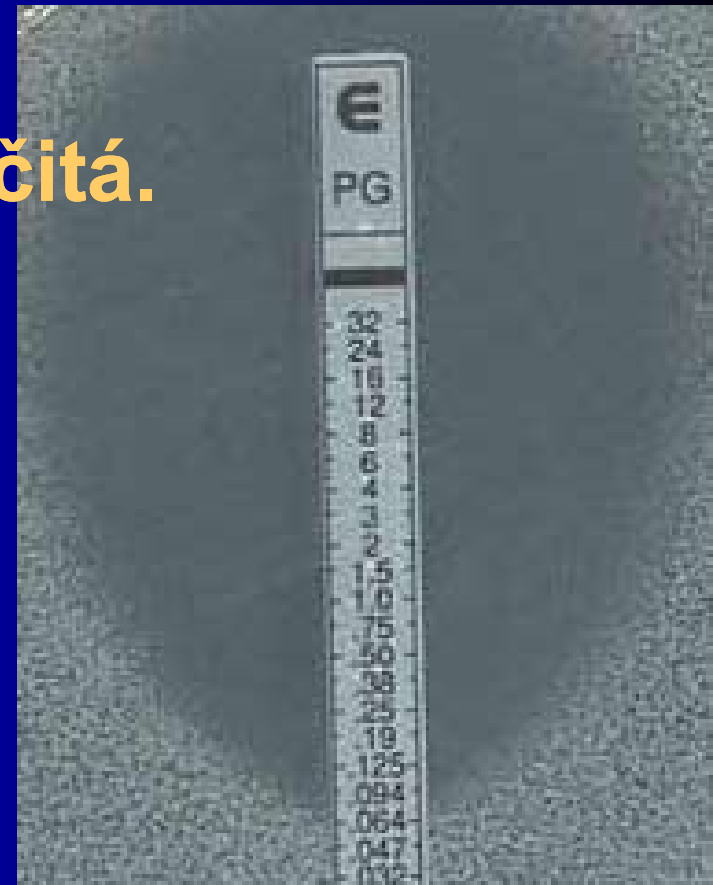
Žádná zóna:  
**Mikrob je rezistentní**

Zóna je větší než  
hraniční: **Mikrob je citlivý**

Zóna existuje, ale je menší než hraniční:  
**Mikrob je rezistentní**

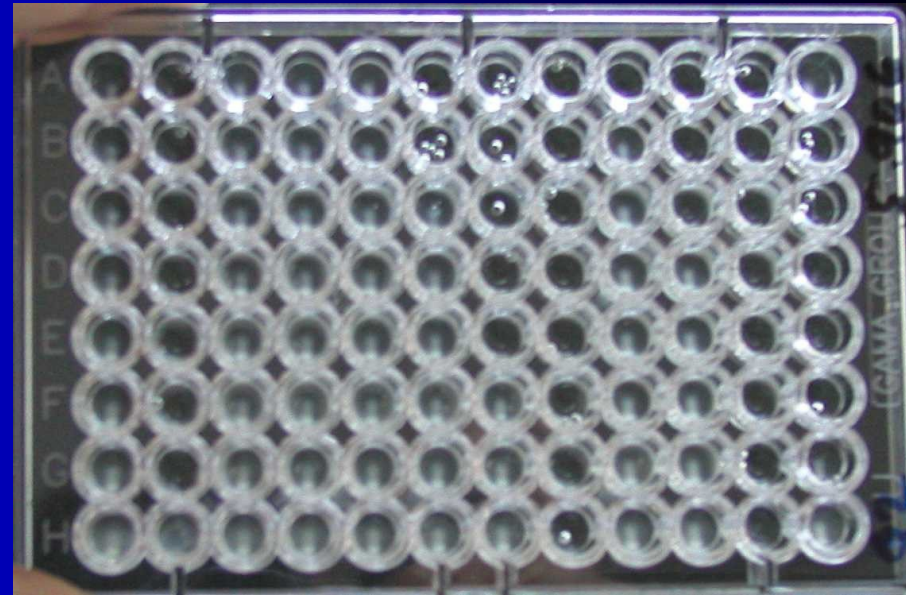
# E-testy

- **Podobné** difúznímu diskovému testu
- Místo disku se však použije proužek
- V proužku **stoupající koncentrace atb** od jednoho konce ke druhému.
- Zóna **není kruhová, ale vejčitá.**
- Test je **kvantitativní**
- Na papírku je **stupnice** → jednoduché odečítání



# Mikrodiluční test

- Atb je v **řadě důlků** v plastové destičce, koncentrace postupně klesá
- **Nejnižší koncentrace, která inhibuje růst,** představuje hodnotu **MIC**
- Jedna destička se zpravidla použije pro jeden kmen, např. **12 antibiotik**, každé v 8 různých koncentracích





# Zjišťování faktorů rezistence



- Někdy je lépe speciálními metodami **zjišťovat přítomnost konkrétních faktorů** rezistence, např. betalaktamáz.
- Může se jednat o diagnostické proužky (chemický průkaz daného enzymu) nebo testy na jiném principu.



Foto: archiv MÚ

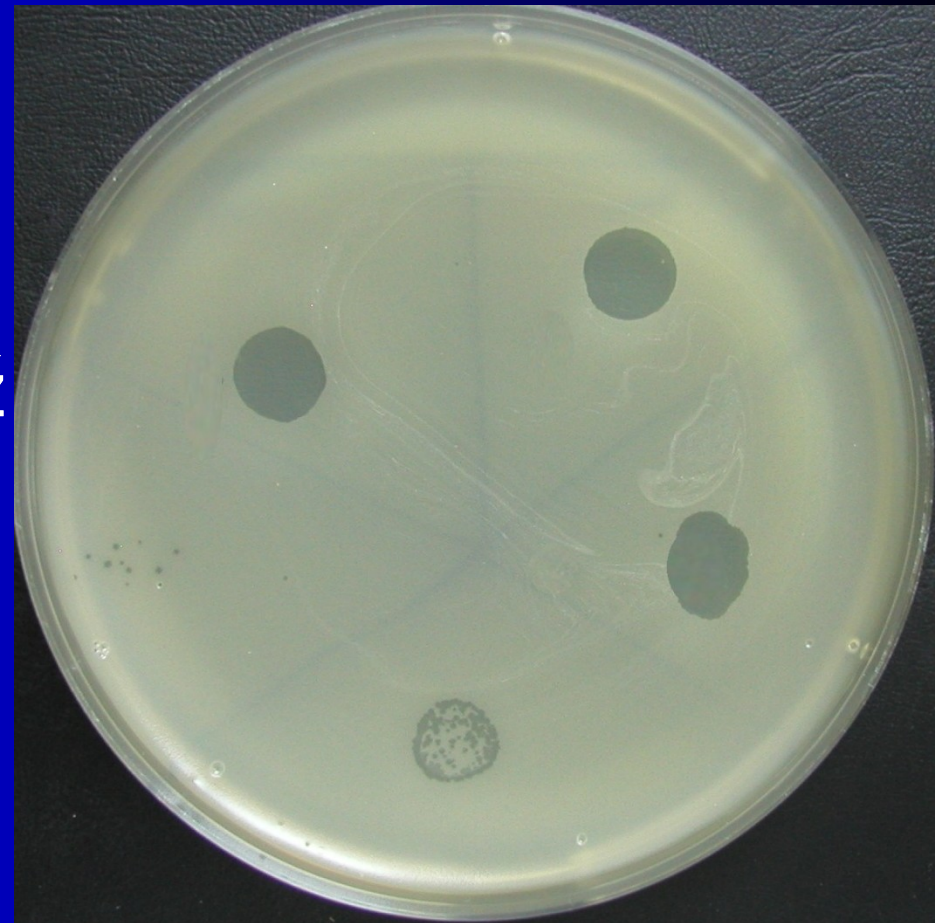
# Fággová terapie

# Fágová terapie

- Jak antibiotika ztrácejí účinnost (bakterie jsou rezistentní), dostávají se do zorného pole opět **alternativní způsoby léčby**.
- Je také možné vyzkoušet **účinek fágů či fágového lyzátu** (směs bílkovin produkovaných fágem) na kulturu mikrobů (v místě, kde byl aplikován fágový lyzát, bakterie buď rostou, nebo nerostou). Případně používáme preparáty, obsahující jak lyzát, tak i živé fágy. Příkladem je preparát STAFAL.

# Bakteriofágová terapie v praxi

Na tomto obrázku vidíte kmen stafylokoka, naočkovaného tak, že pokrývá celý povrch média. Avšak fágový preparát **přítomnost zón lýzy** – což znamená, že kmen je **citlivý k danému fágovému preparátu\***.  
*(Nepřítomnost zón lýzy by znamenala, že kmen je vůči danému fágu rezistentní.)*



\*Zde STAFAL, výrobce Sevapharma, a. s. (CZE)



# Konec prezentace



THINK YOU NEED AN ANTIBIOTIC?

## THINK AGAIN

Antibiotics kill bacteria, not viruses. So when you're sick, antibiotics are not always the answer.

In fact, taking an antibiotic for viruses like a cold or the flu can actually be harmful.

Talk to your doctor about the proper use of antibiotics or visit [www.caqh.org/antibioticsinfo](http://www.caqh.org/antibioticsinfo) for more information.



# Prevence, profylaxe, léčba

- **Prevence:** předcházíme chorobě, riziková situace ještě nenastala (ještě mne nekousl pes, ale už jsem se naočkoval proti vzteklině)
- **Profylaxe:** předcházíme chorobě, riziková situace už nastala (očkuji se proti vzteklině, pes už mne kousl, ale příznaky vztekliny ještě nemám)
- **Léčba:** řešíme chorobu, která už nastala a projevuje se svými příznaky