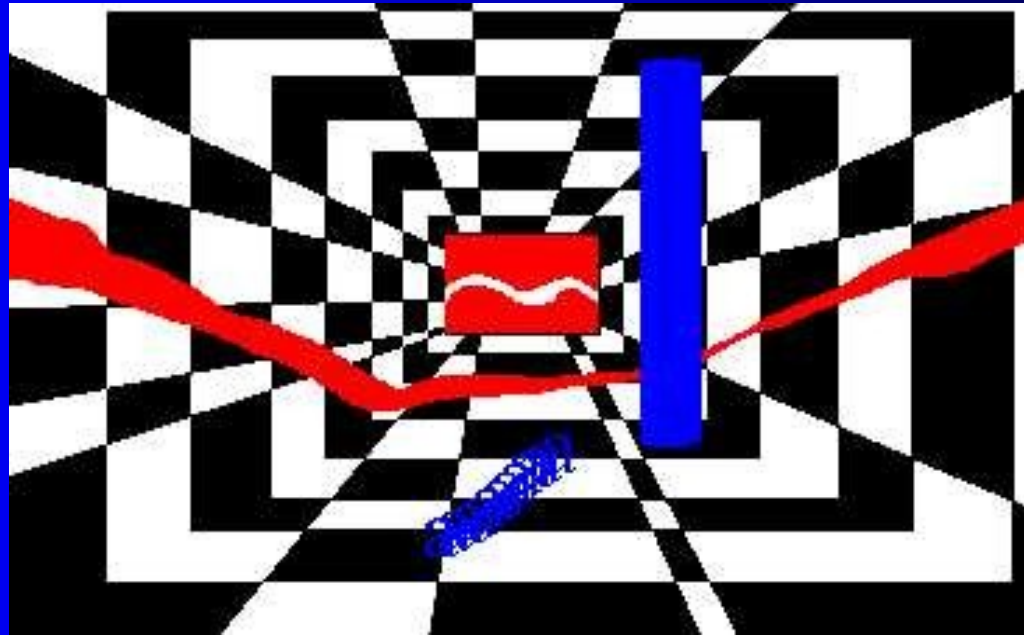


Antimikrobiální látky



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 – antibiózu)

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**)

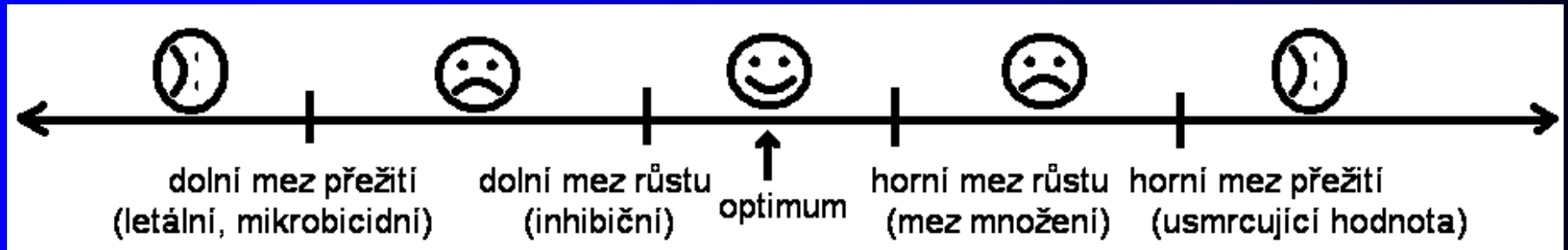
Druhy antimikrobiálních látek

Látky působící lokálně:

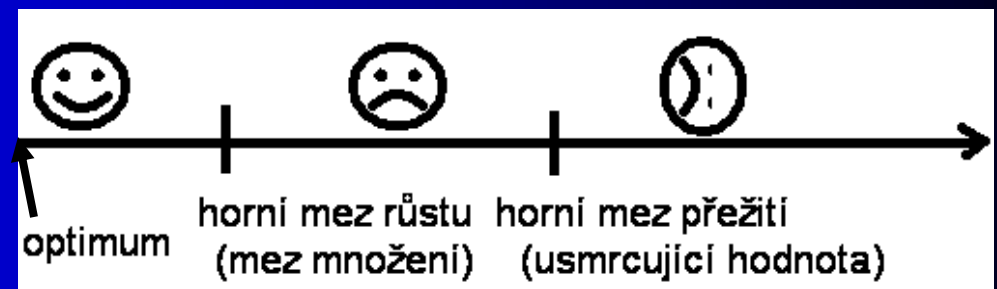
- **antiseptika** (ve skutečnosti jsou to ale zpravidla látky buď používané i jako celková antibiotika/antimykotika/antivirotiky nebo jim blízké, anebo látky používané také jako desinfekční prostředky)

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

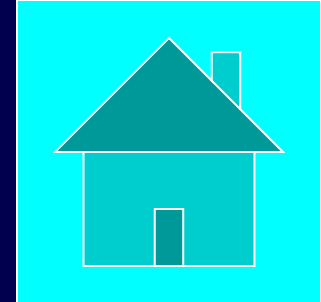
MIC – minimální inhibiční koncentrace je pojem, který se u antibiotik používá pro označení meze růstu (množení) mikroba

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

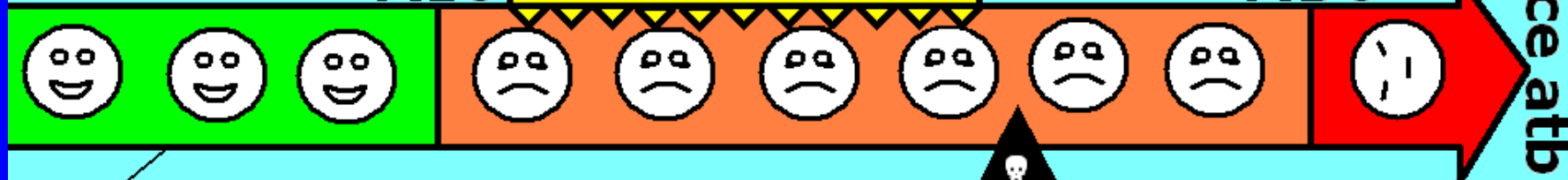


konzentrace atb

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.

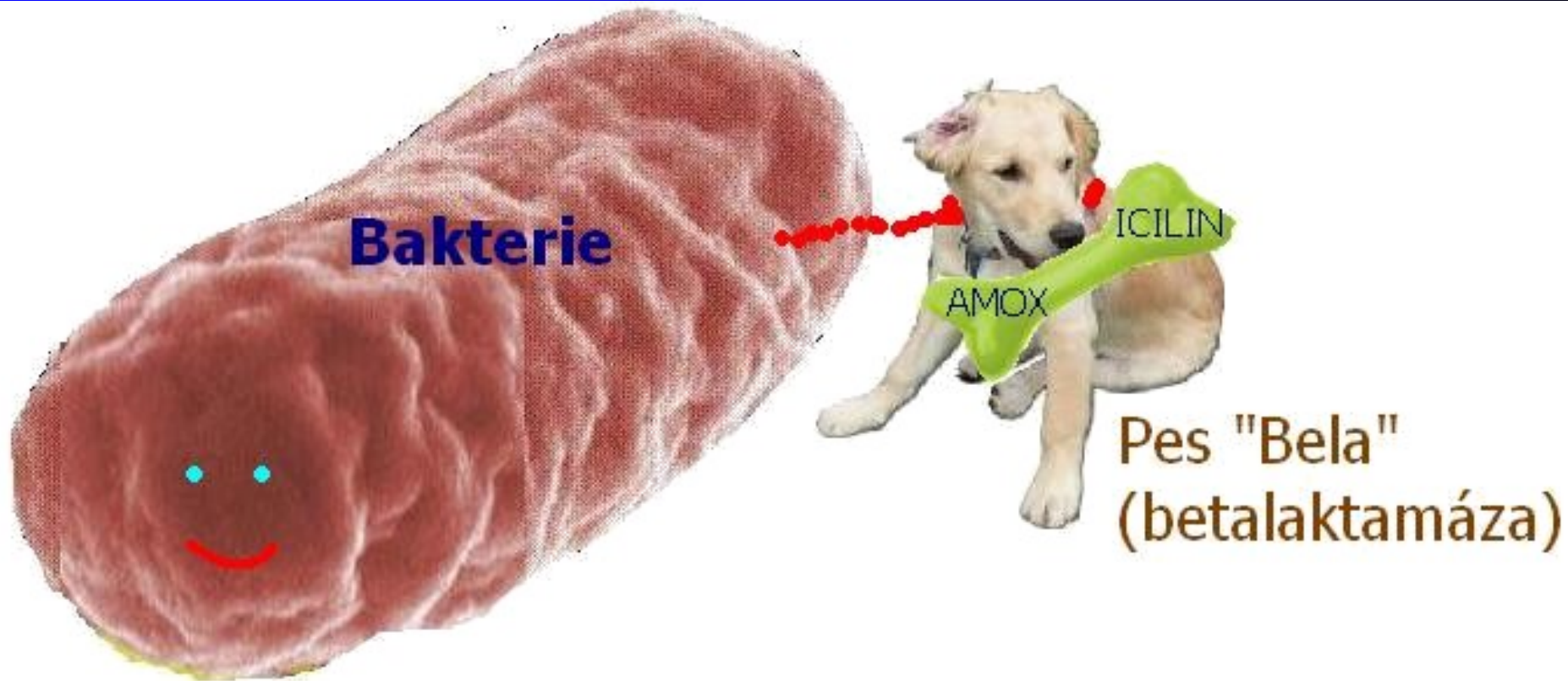
Betalaktamová antibiotika

- 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

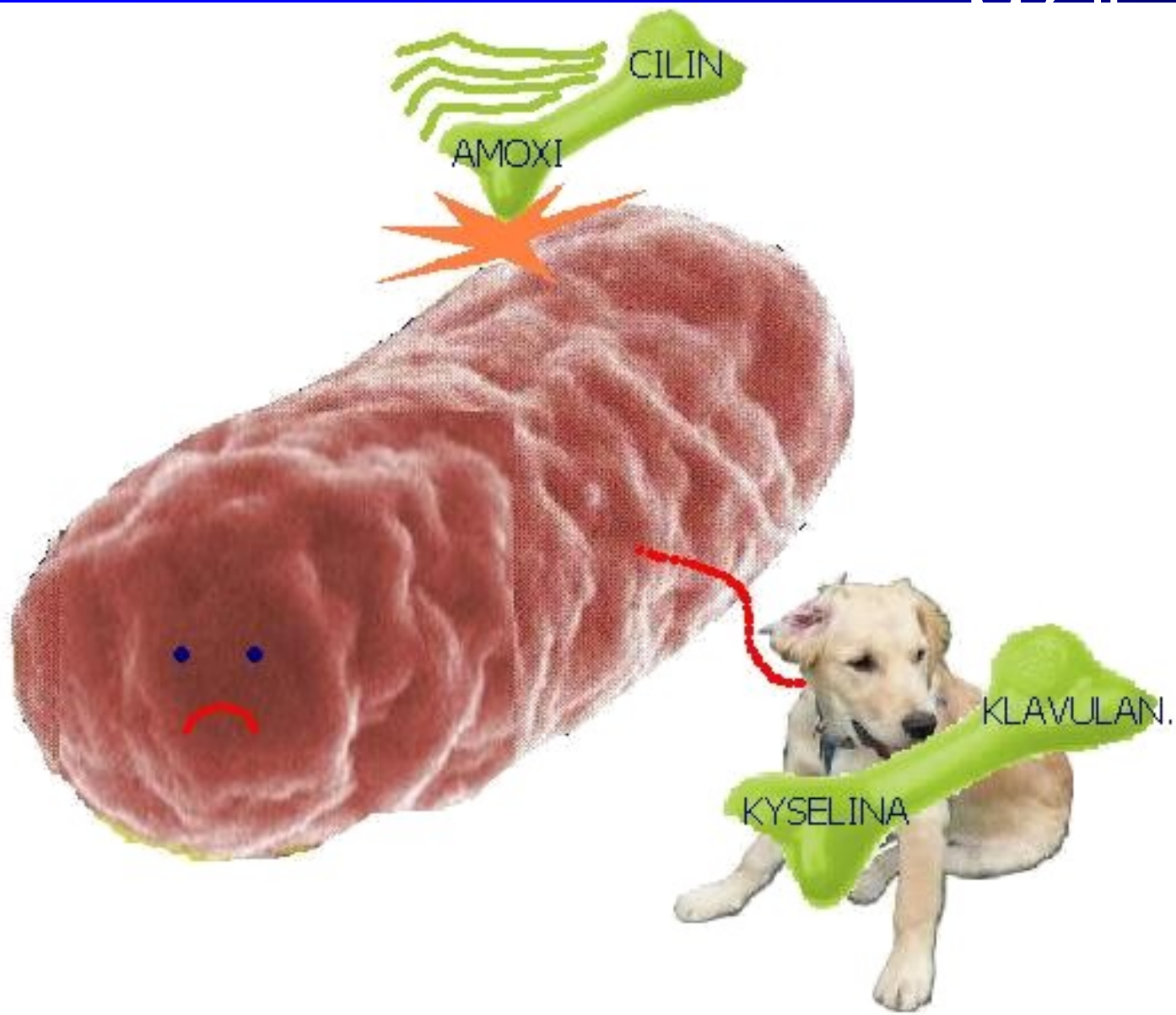
- **Klasický „Flemingův penicilin“** je stále dobrý např. na angíny, původce syfilis i spoustu dalších bakterií. Existuje injekční (G-penicilin) a tabletová (V-penicilin) forma, a různé formy s dlouhodobým účinkem (tzv. depotní)
- **Oxacilin** – rozšíření na stafylokoky (ty původně byly citlivé na penicilin, 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

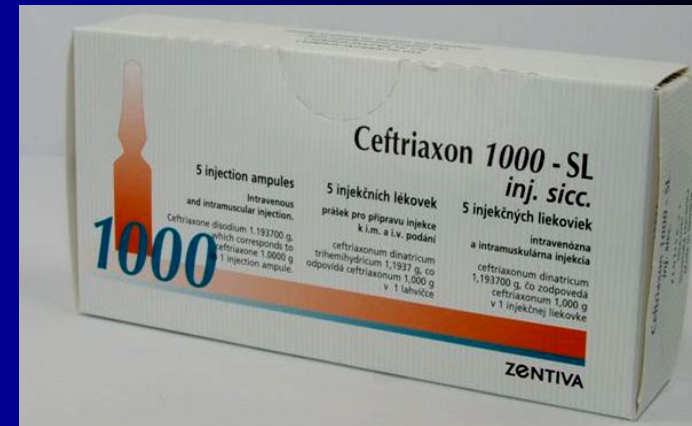
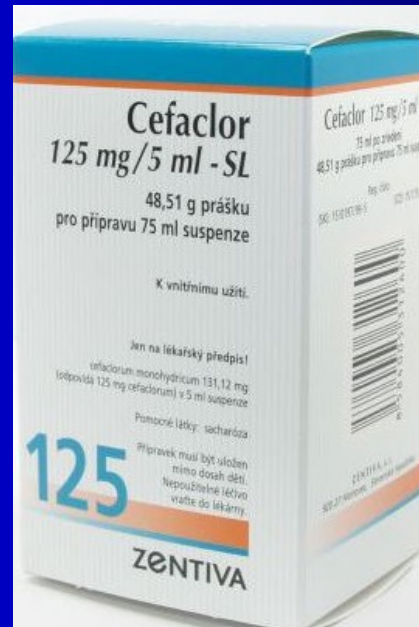


Všechny fotografie antibiotik převzaty z AISLP

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“

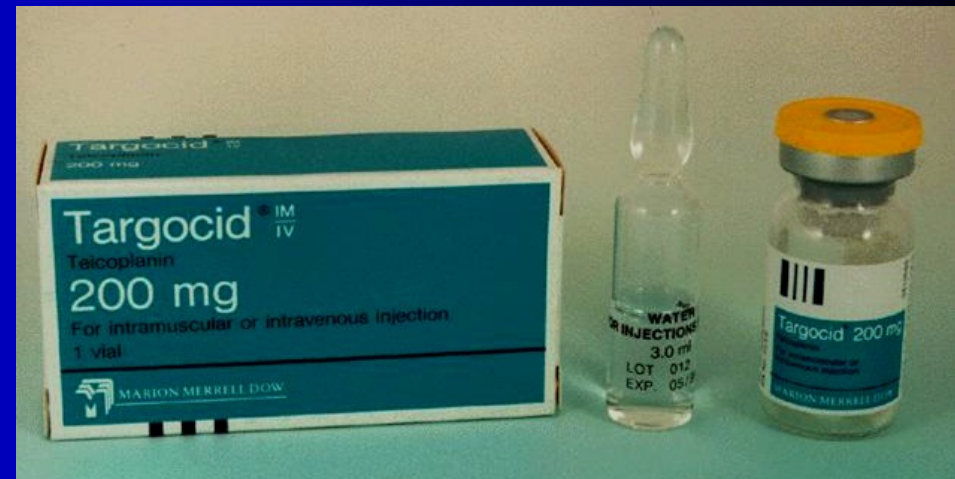
- **Monobaktamy** – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). Neúčinkují na G+.
- **Karbapenemy** – imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) – na pseudomonády a producenty betalaktamáz (ertapenem – INVANZ jen na druhé z uvedených)



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**.*





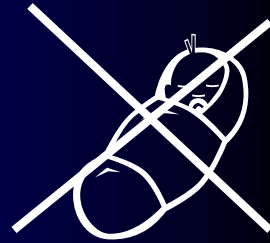
Polypeptidová antibiotika



- 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 kouličkama“... 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

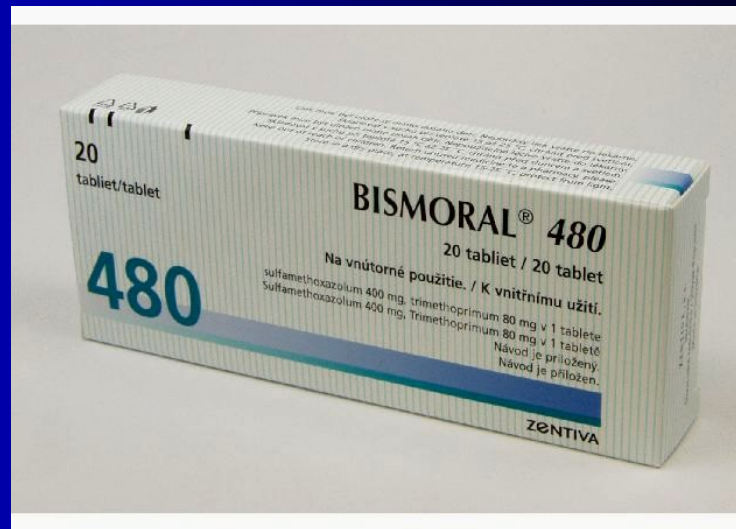
Nitrofurantoin (a nifurantel)

- 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	aciklovir	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	amantadin, zanamivir, oseltamivir	p. o.

Léky účinné proti herpesvirům

- Používají se **lokálně i celkově**
- Působí **proti replikaci virů**
- Dávkuje 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



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	zidovudin, didanosin , 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

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 kmeny

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

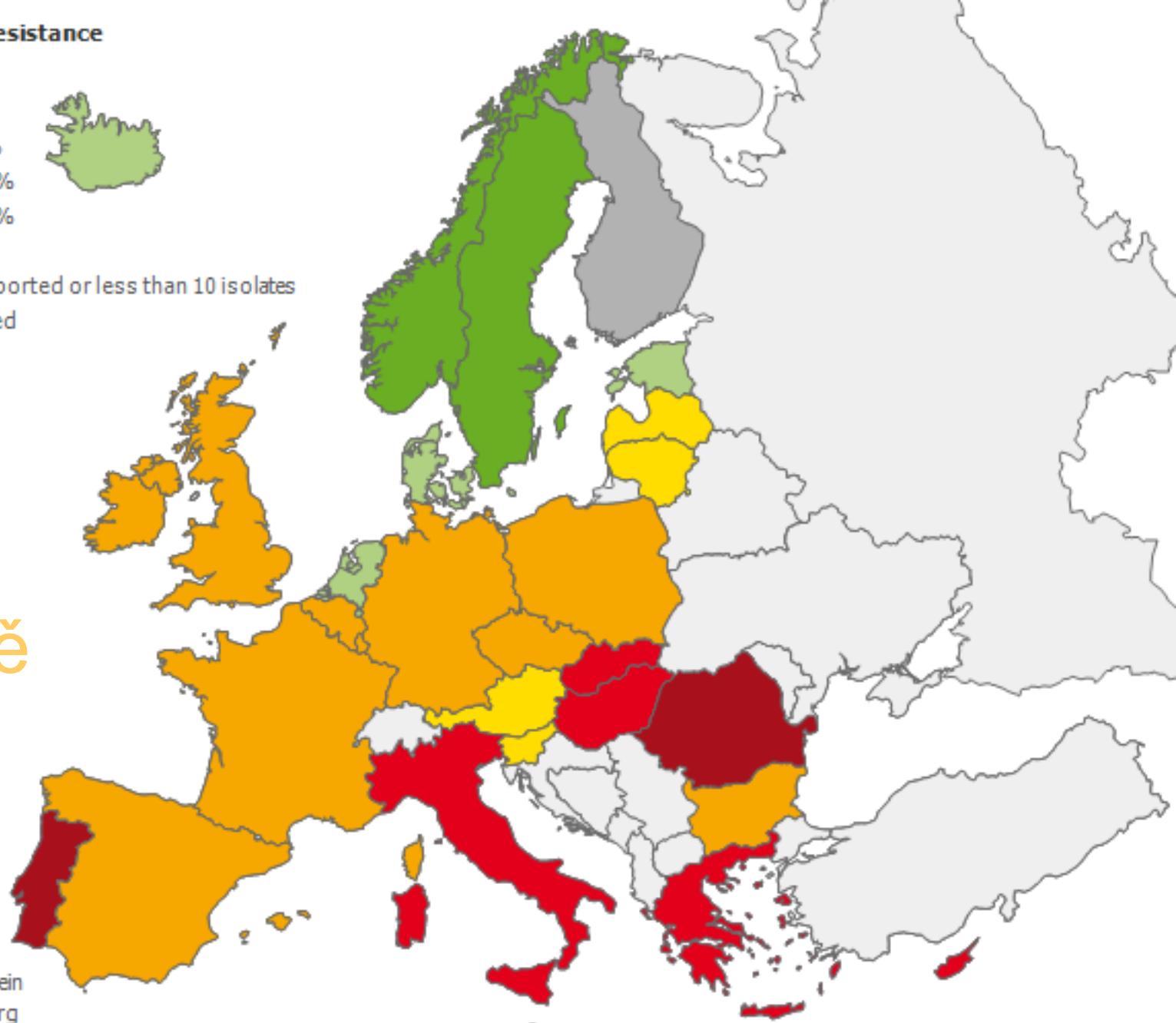
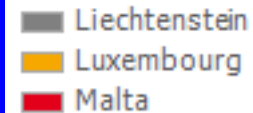
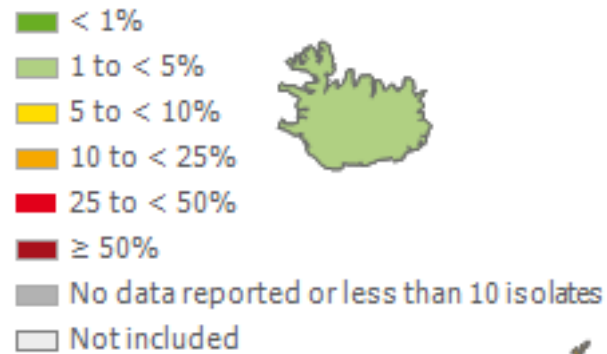
- Mikrob **zabrání vniknutí** antibiotika do buňky
- Mikrob **aktivně vypuzuje** antibiotikum z buňky
- Mikrob nabídne antibiotiku **falešný receptor**
- Mikrob **enzymaticky štěpí** antibiotikum
(například betalaktamázy štěpí betalaktamová antibiotika)

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

MRSA v Evropě 2011

Percentage resistance



Epidemiologicky významné rezistence – 2

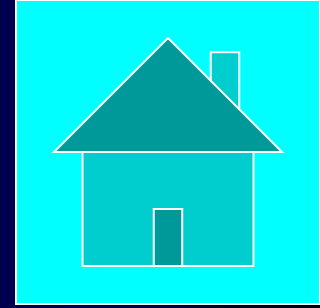
- **Producenti ESBL** (Extended Spectrum Beta Lactamase). G- bakterie (klebsiely, ale i *E. coli* aj.) mohou tvořit širokospektré betalaktamázy, kde ani účinek inhibitorů není dostatečný. Účinné bývají jen karbapenemy a někdy některá ne-betalaktamová atb.
- **MLS rezistence** je sdružená rezistence na 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“





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

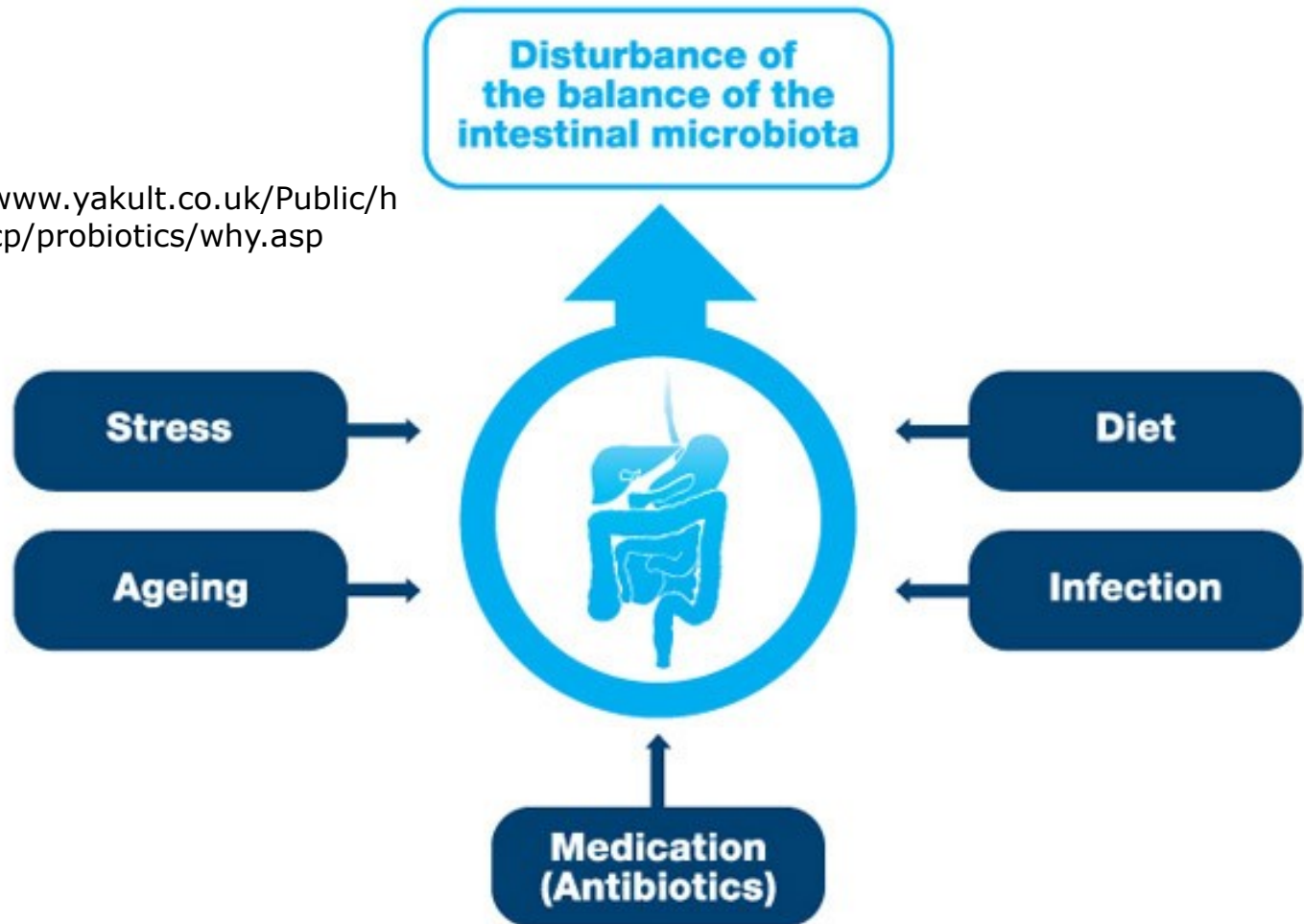
A cartoon illustration for an antibiotic awareness campaign. At the top center, a black box contains the text 'Help Your Antibiotics Do Their Job' in white. Below this, a yellow box lists three instructions: 'Take as directed', 'Finish the full prescription even if you are feeling better', and 'Help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

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



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“



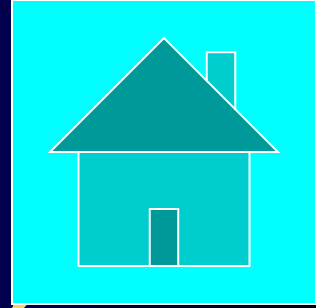
It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

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

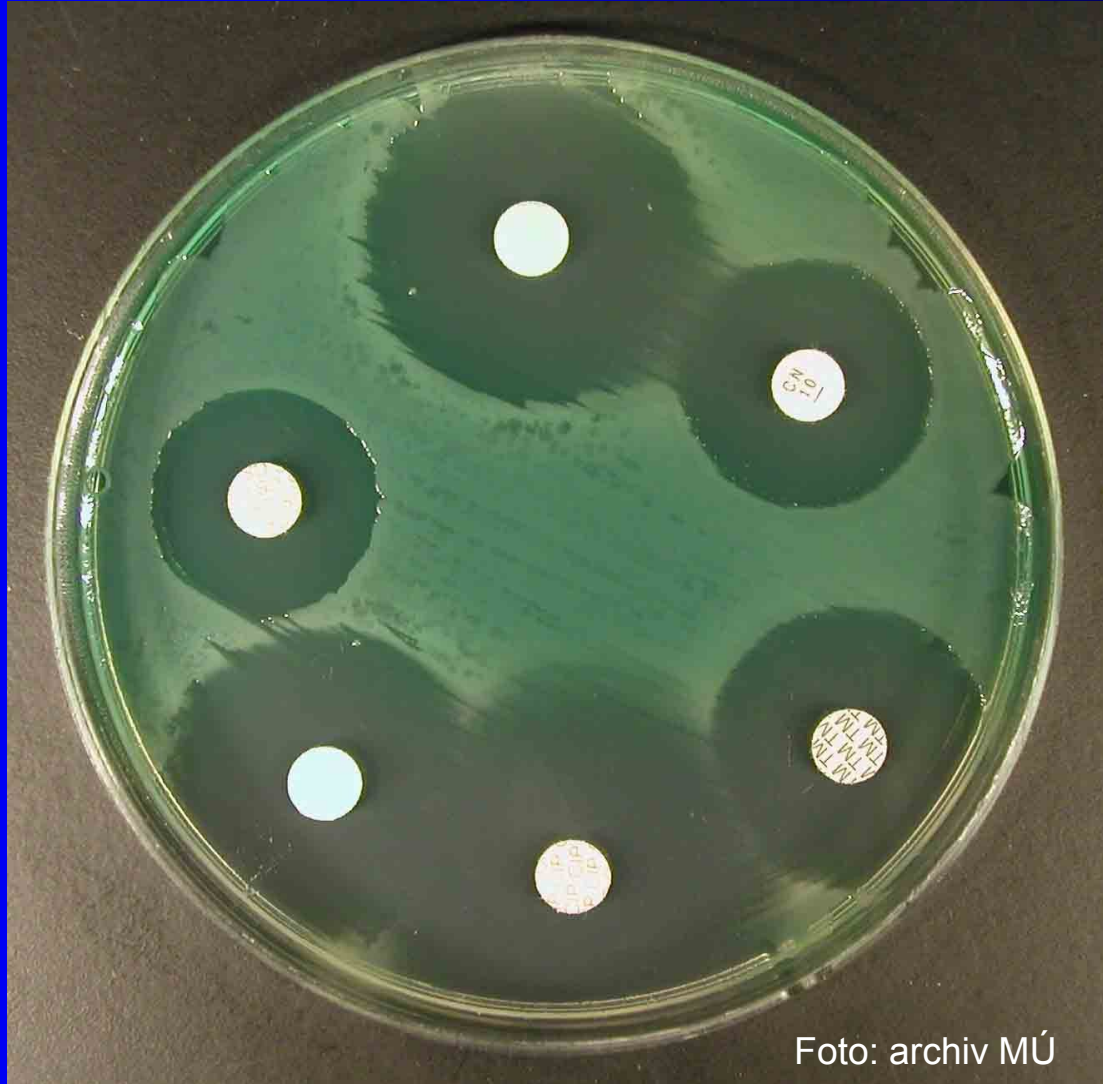
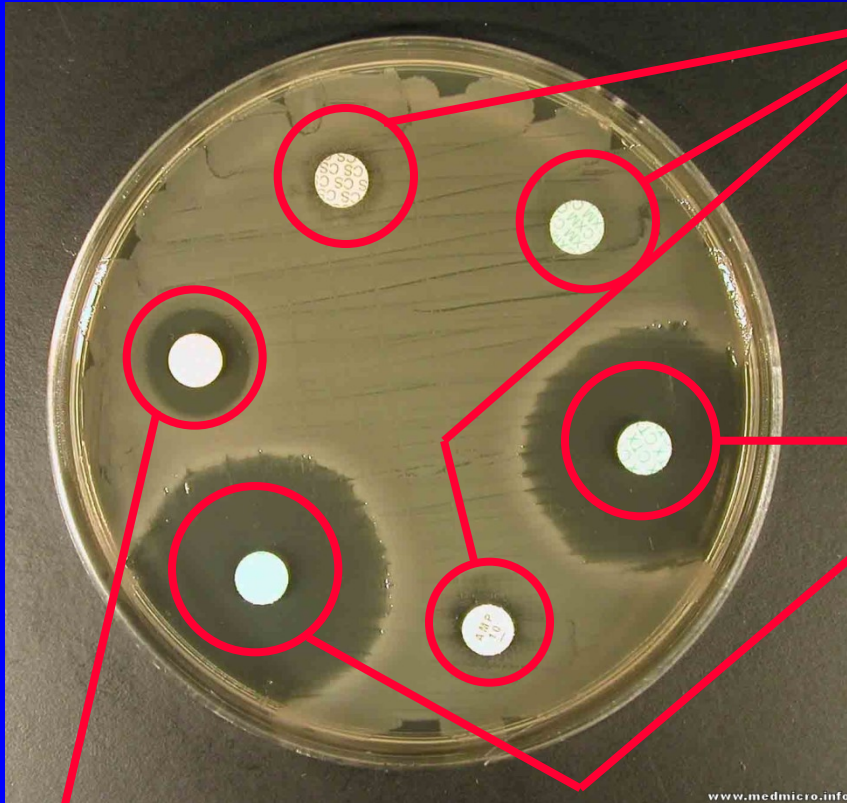


Foto: archiv MÚ

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



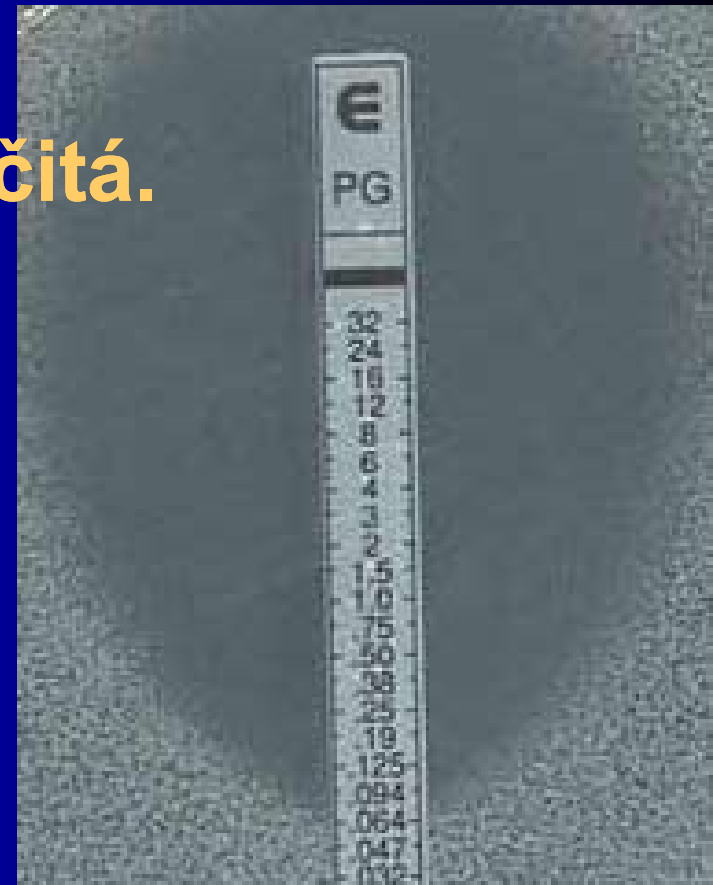
Žádná zóna:
Mikrob je rezistentní

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

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

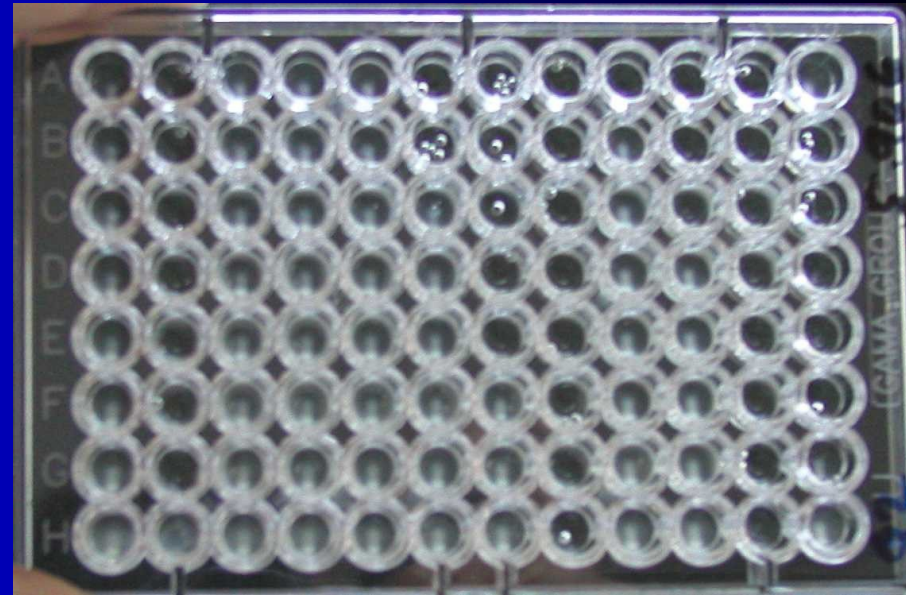
E-testy

- **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

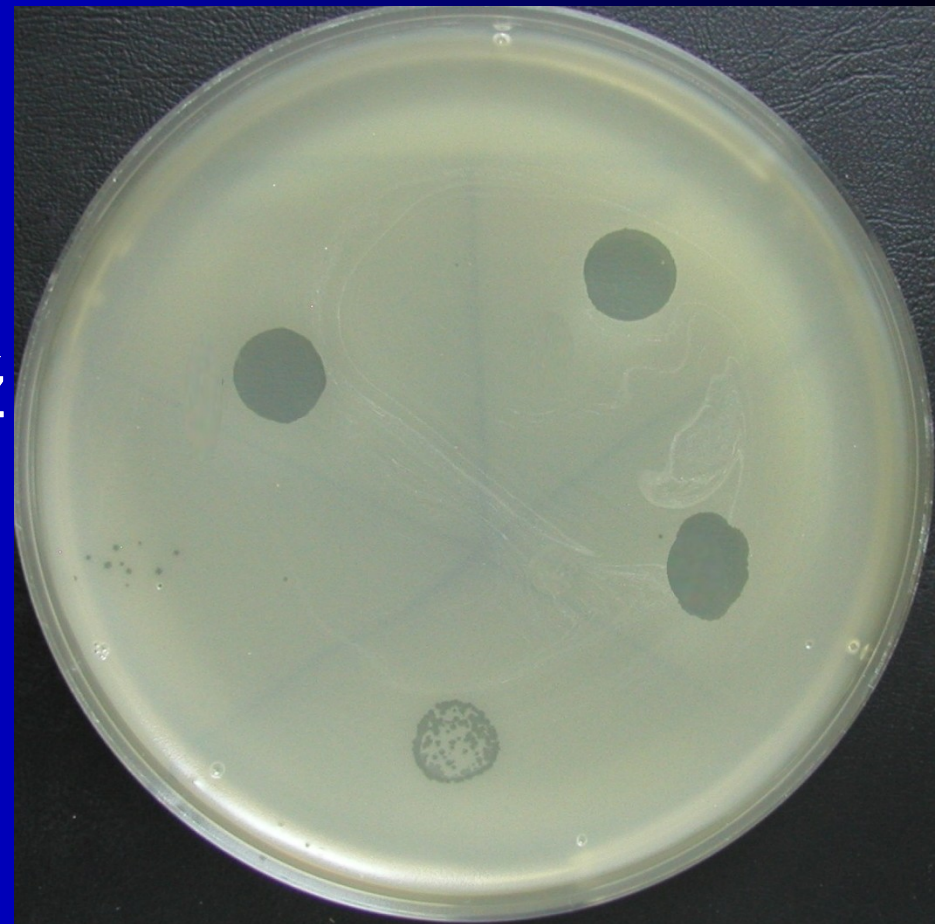
Fággová terapie

Fágová terapie

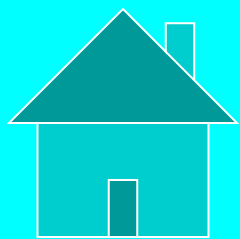
- Jak antibiotika ztrácejí účinnost (bakterie jsou rezistentní), dostávají se do zorného pole opět **alternativní způsoby léčby**.
- Je také možné vyzkoušet **účinek fágů či fágového lyzátu** (směs bílkovin produkovaných fágem) na kulturu mikrobů (v místě, kde byl aplikován fágový lyzát, bakterie buď 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

SNEEZING?

ACHY?

STUFFY?

STUFFY?

SNEEZING?

ACHY?

ACHY?

STUFFY?

SNEEZING?

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 for more information.

CAQH ORGANIZATION FOR
ANTIBIOTIC
QUALITY
WWW.CAQH.ORG



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