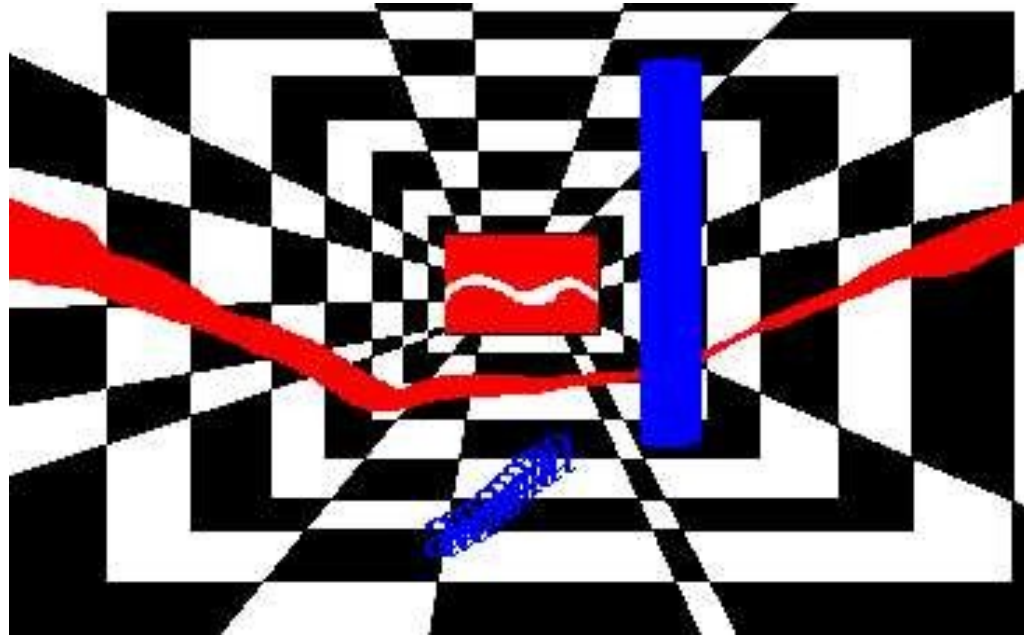


Antimikrobiální látky



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

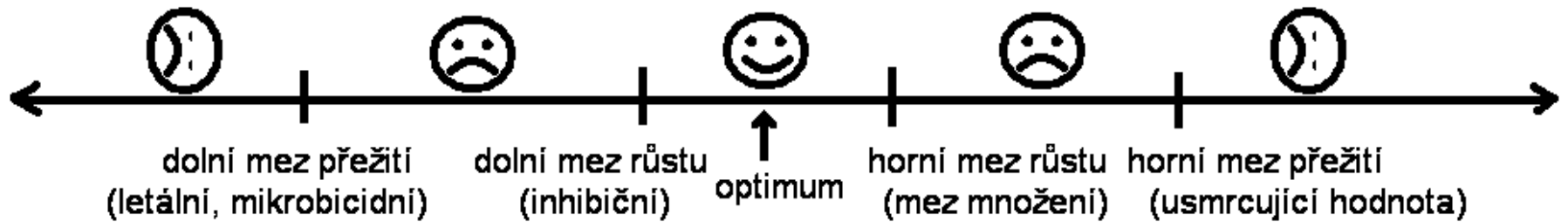
Druhy antimikrobiálních látek

Látky působící lokálně:

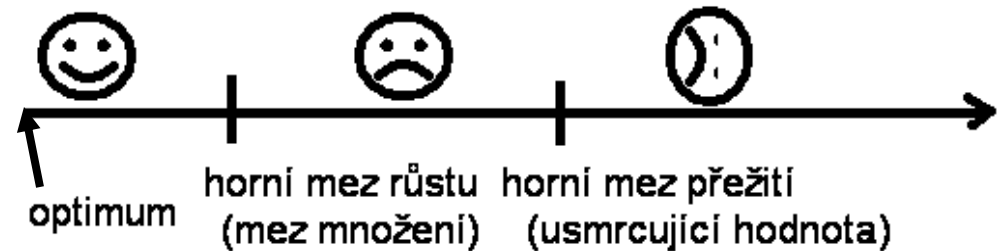
- **antiseptika** (ve skutečnosti jsou to ale zpravidla látky buď používané i jako celková antibiotika/antimykotika/antivirotiky nebo jim blízké, anebo látky používané také jako desinfekční prostředky)

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

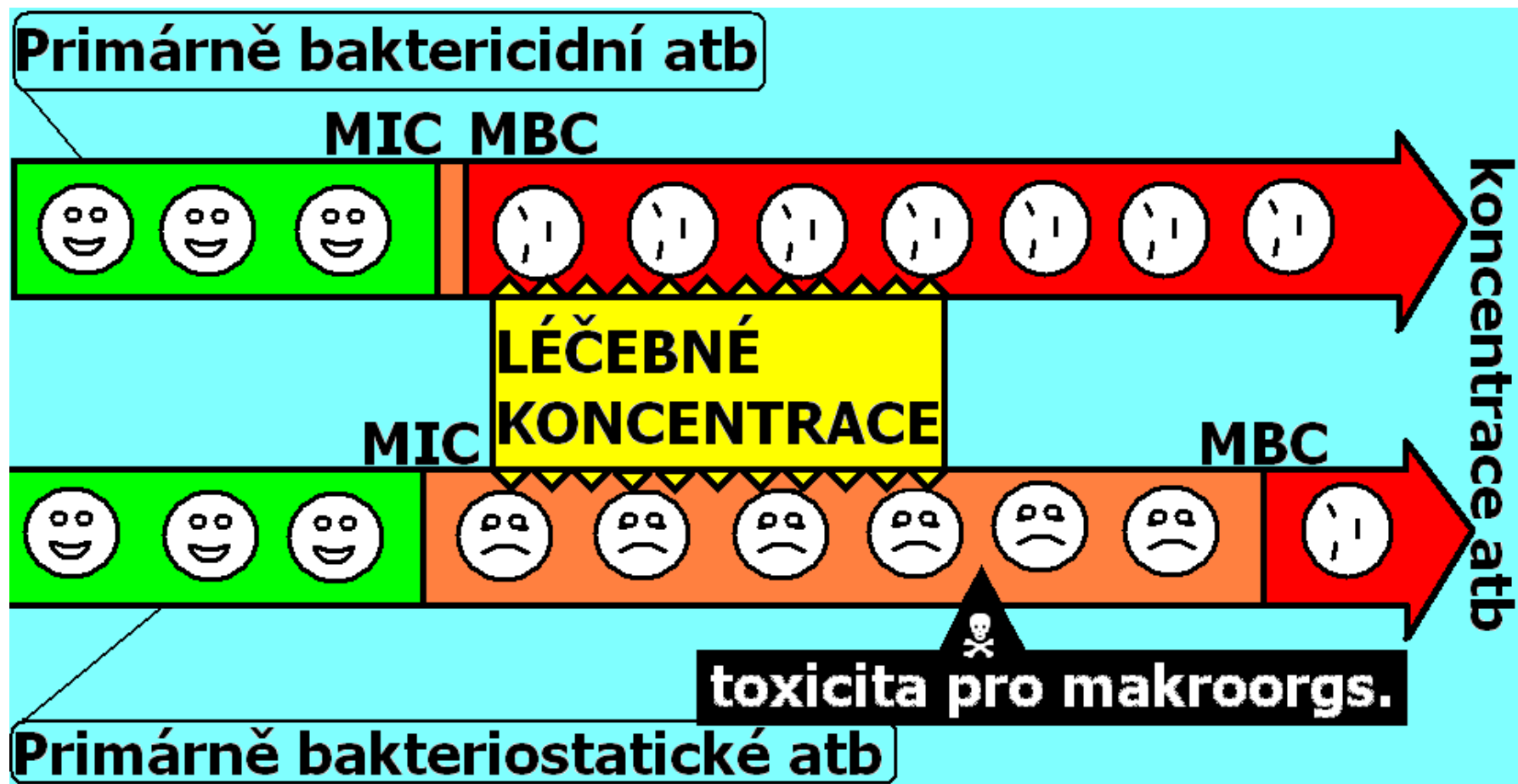
MIC – minimální inhibiční koncentrace je pojem, který se u antibiotik používá pro označení meze růstu (množení) mikroba

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

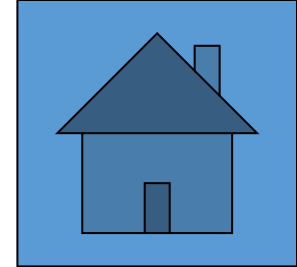
Primárně baktericidní jsou atb, kde MIC a MBC jsou si téměř rovny (*obdobně fungicidní apod.*)

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

Primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb



Nežádoucí účinky antibiotik



Toxický účinek se týká „jedovatosti“ antibiotika pro určitý orgán, například ledviny, játra nebo krvetvorbu v krevní dřeni

Zvláštním případem je účinek, který se projevuje jen u určité věkové kategorie (například poškození vývoje chrupu u dětí při užívání tetracyklinů nebo vývoje chrupavek při užívání fluorochinolonů)

Alergický účinek se vztahuje k alergii na antibiotika, která se vyskytuje například u penicilinů a cefalosporinů. Alergický účinek se může týkat i antibiotik, která nemají toxický účinek

Biologický účinek je účinek antibiotik na mikrobiom (ústní, vaginální, kožní, ale především střevní).

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**

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

BAKTERICIDNÍ

BAKTERIO-
STATICKÁ

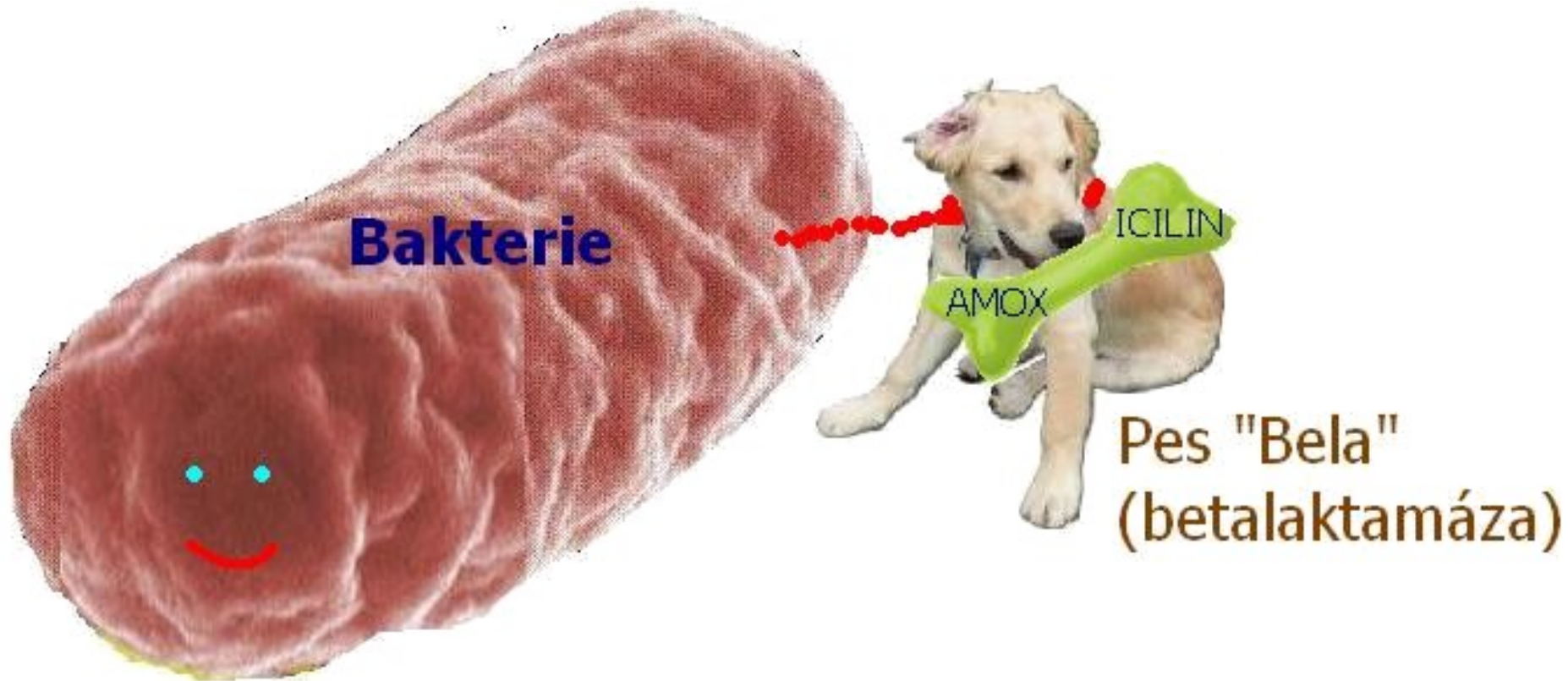
Betalaktamová antibiotika

- 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

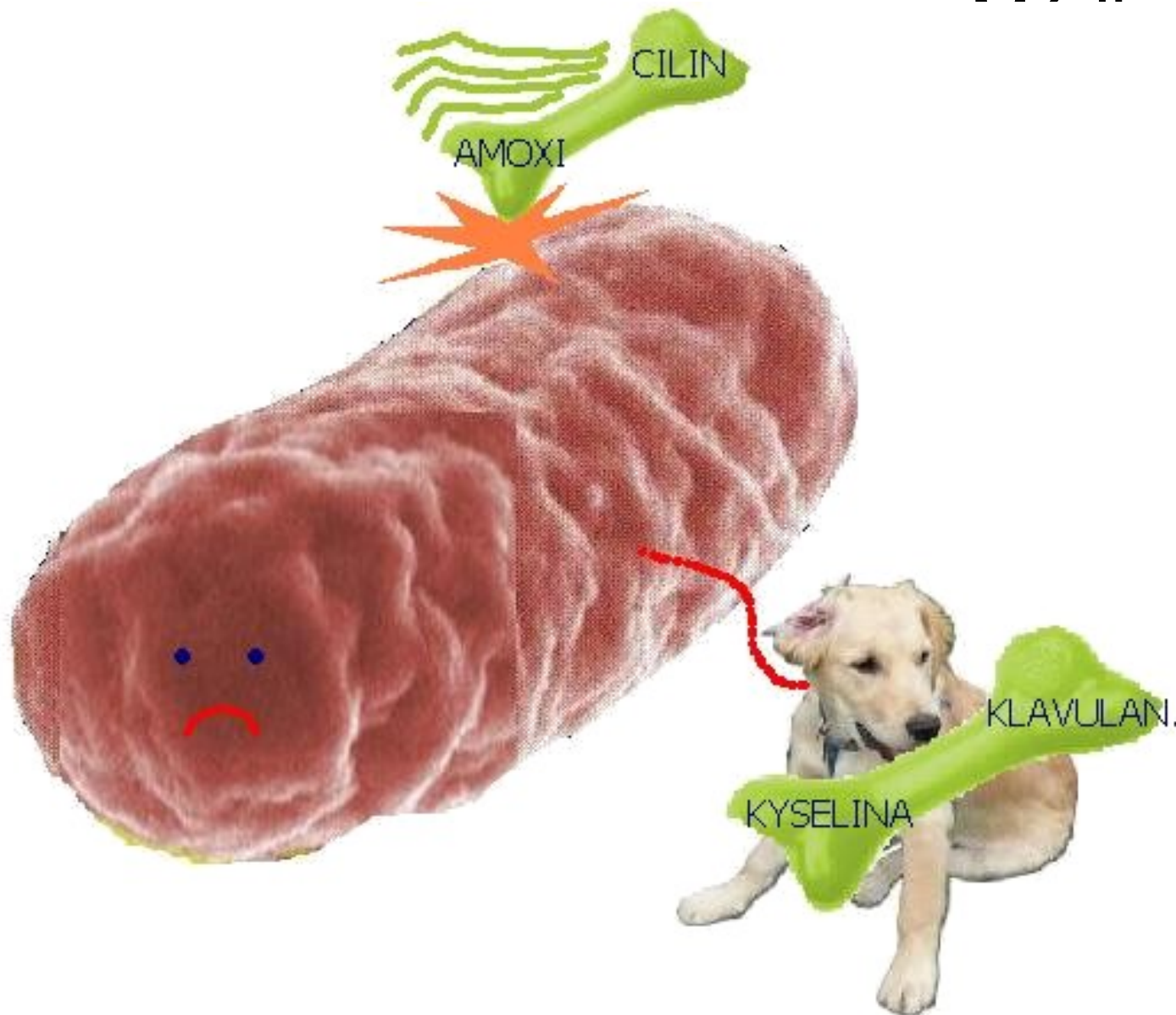
- **Klasický „Flemingův penicilin“** je stále dobrý např. na angíny, původce syfilis i spoustu dalších bakterií. Existuje injekční (G-penicilin) a tabletová (V-penicilin) forma, a různé formy s dlouhodobým účinkem (tzv. depotní)
- **Oxacilin** – rozšíření na stafylokoky (ty původně byly citlivé na penicilin,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



ik
a na
aktivnější
zvolí si
inhibitor
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

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

Monobaktamy a karbapenemy

- **Monobaktamy** – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). Neúčinkují na G+ ani na producenty betalaktamáz typu ESBL a ampC, na druhou stranu jako jediné účinkují na producenty metalobetalaktamáz
- **Karbapenemy** – imipenem (TIENAM), meropenem (MERONEM) a ertapenem – INVANZ účinkují naopak na producenty betalaktamáz ampC a ESBL. Imipenem a meropenem (nikoli ale ertapenem) fungují také proti pseudomonádám
- Obě skupiny se používají jako rezervní antibiotika k použití na odděleních ARO, JIP a podobných

Glykopeptidová, lipopeptidová a lipoglykopeptidová antibiotika

- 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 meticilin rezistentních stafylokoků (MRSA). Patří sem **vankomycin** (EDICIN) a méně toxický, ale dražší **teikoplanin** (TARGOCID)
- Novější lipopeptidová antibiotika reprezentuje například **daptomycin** (CUBICIN).
- Lipoglykopeptidová antibiotika se v poslední době také začínají používat, například **televancin** (VIBATIV) nebo **dalbavancin** (XYDALBA)

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 část **II. generace** (norfloxacin – NOLICIN) jen pro močové infekce
- Větší část **II. generace** – ofloxacin (TARIVID), ciprofloxacin (CIPLOX), pefloxacin (ABAKTAL) – i pro systémové infekce
- Novější **III. a IV. generace** – sparfloxacin, moxifloxacin – se u nás používají málo (v USA se používají například u streptokokových infekcích při rezistenci na penicilin, což u nás není potřeba)

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.
- Nejvíce se používá **gentamicin a amikacin**
- **Neomycin** s bacitracinem dohromady = lokální framycokin (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 😊

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 – **pseudomembranózní enterokolitida**

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 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

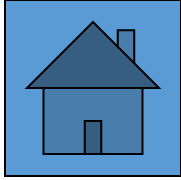
Nitrofurantoin (a nifuratel)

- 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, EFLORAN 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.

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 **makrocyklické** 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**, ty běžné se léčí jen 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)

**to znamená, že se řeší příznaky,
ne příčina nemoci*

Přehled antivirotik (kromě antiretrovirotik)

(stačí umět uvést příklady)

HSV (1 a 2), VZV	acyklovir	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)

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 (= azidothymidin), 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 accuminata
- **Z dalších** se používá vidarabin, iododeoxyuridin a mnoho dalších
- **Rozvoj antivirotik**
je očekáván

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 kroupidláky a plíseň hlavičkovou. 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 bičenky poševní. Jinak se používá v potravinářství (například kůra tvrdých sýrů se někdy ošetřuje natamycinem)
- 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.

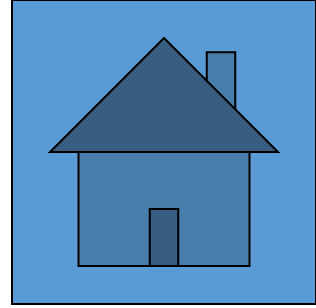
Analoga nukleotidů

- **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.**

Echinokandiny, allylaminy a ostatní

- Caspofungin (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 **allylaminová** antimykotika – novější lázky k léčbě dermatomykóz
- **Jodid draselný** je 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.

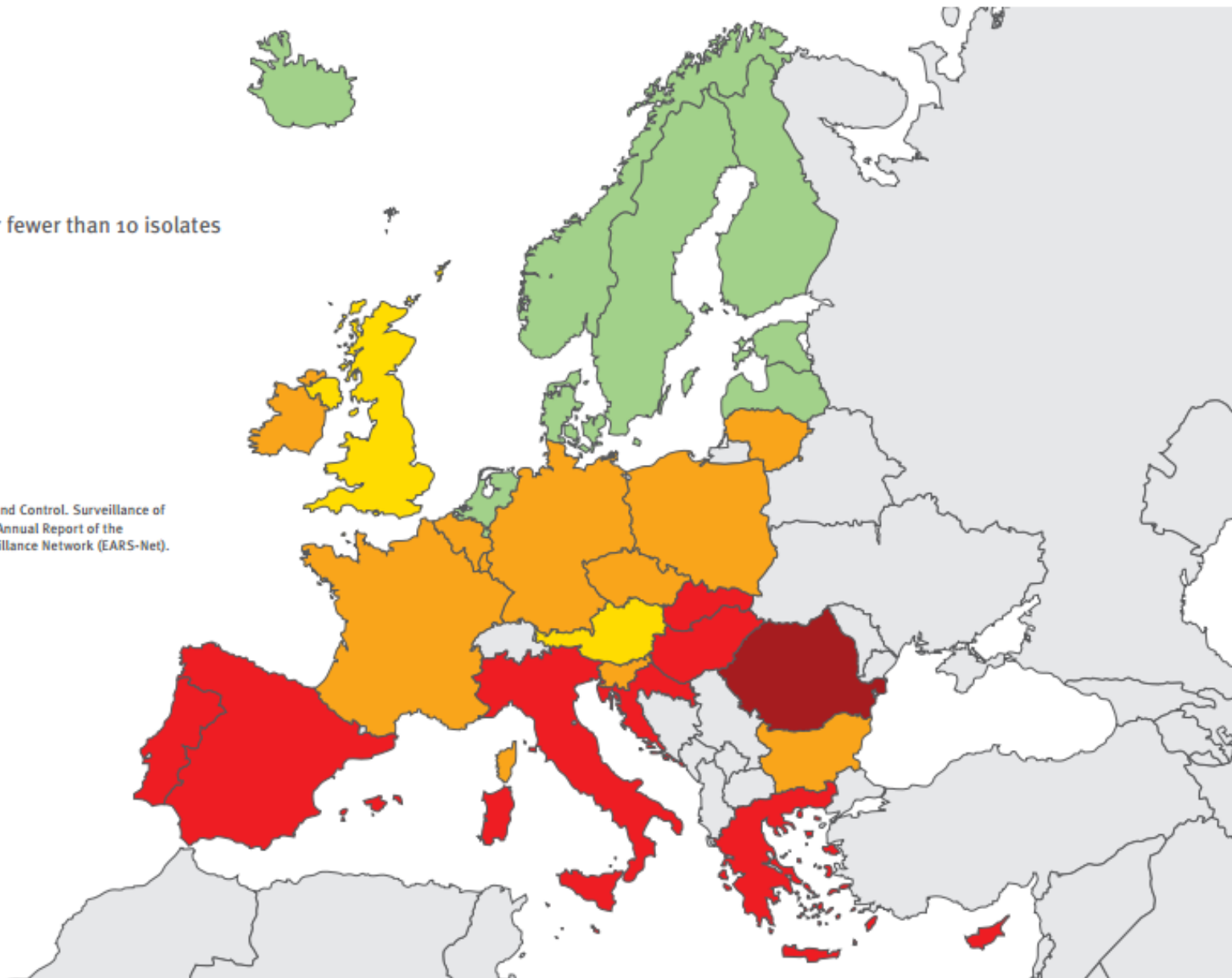
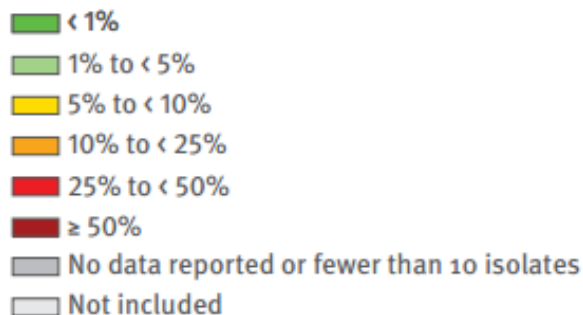
Mechanismy rezistence

- 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. Nevpuštějí 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

Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2016



European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

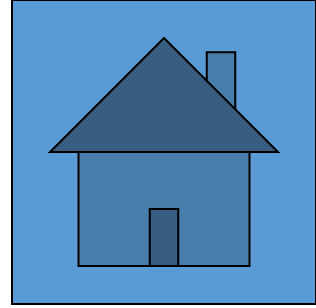
Epidemiologicky významné rezistence – 2

- **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“)**

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)

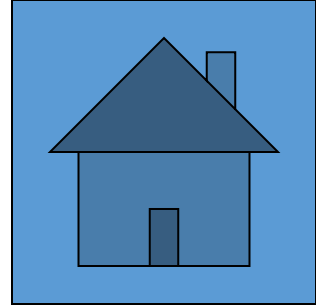
Individualizace podání atb

- **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“**

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.
- Dnes už ale i toto přestává platit – zejména **fluorochinolony jsou širokospektré a zároveň i levné** (skončila jim už patentová ochrana).
- Problém je také to, že **levné a úzkospektré léky občas nechce nikdo vyrábět, protože se to výrobcům nevyplatí**

Spolupráce s veterináři



- Problémem při komplexním řešení atb rezistence je **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

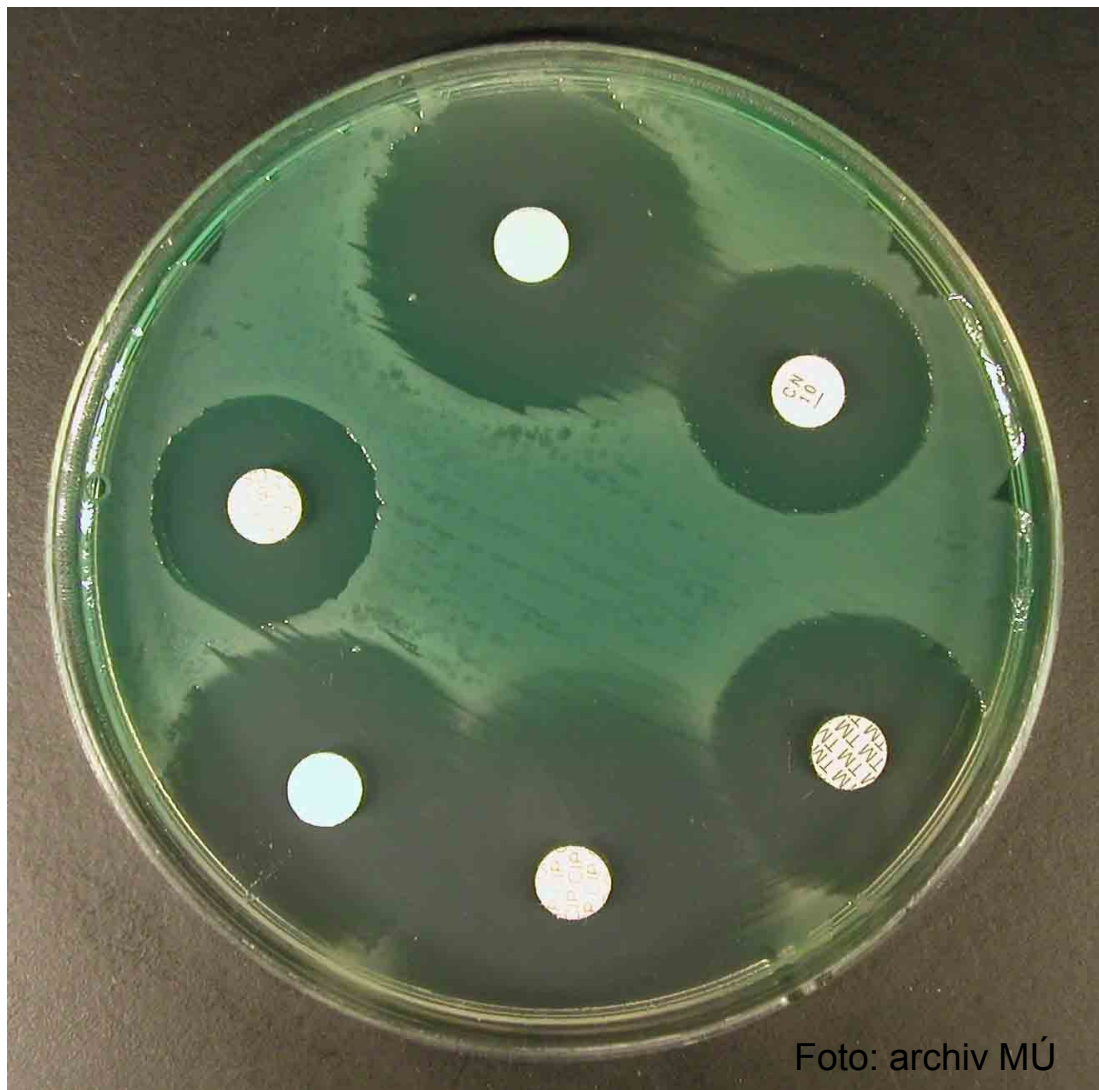
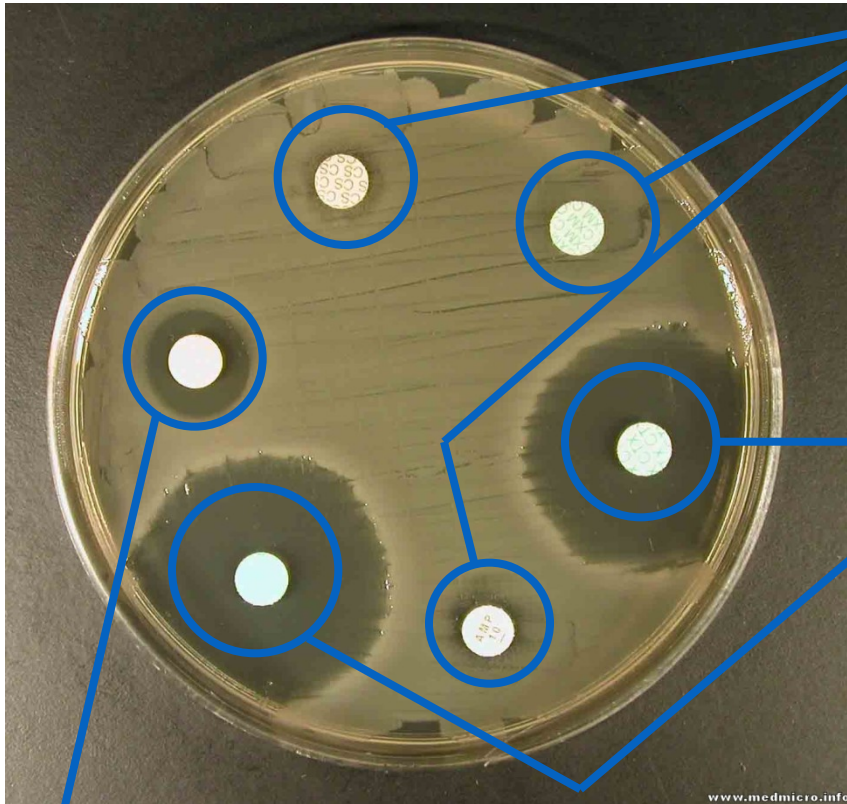


Foto: archiv MÚ

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

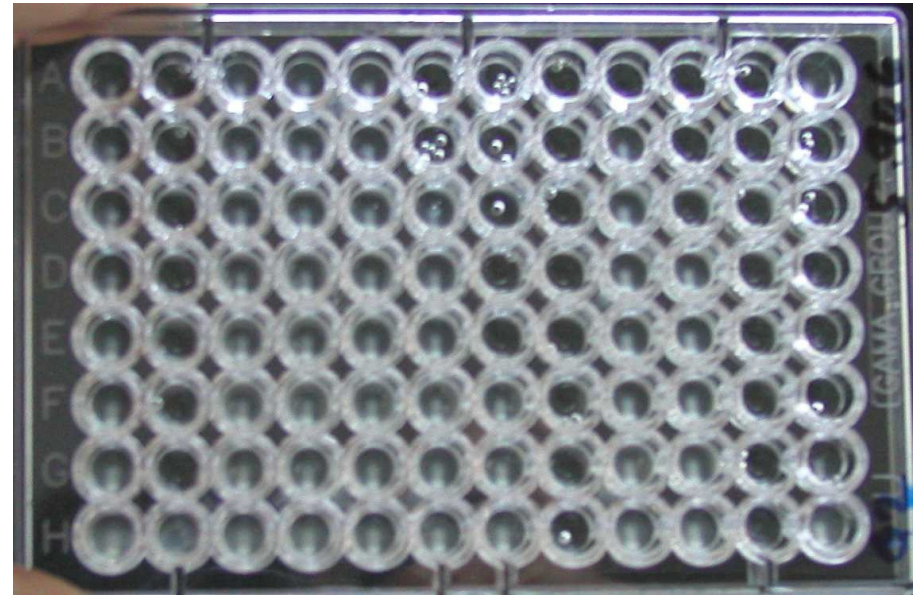
E-testy

- **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

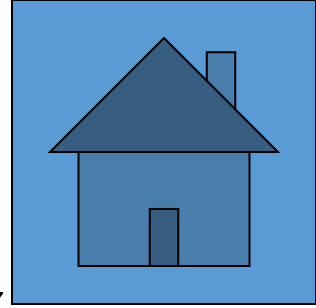


Mikrodiluční test

- 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

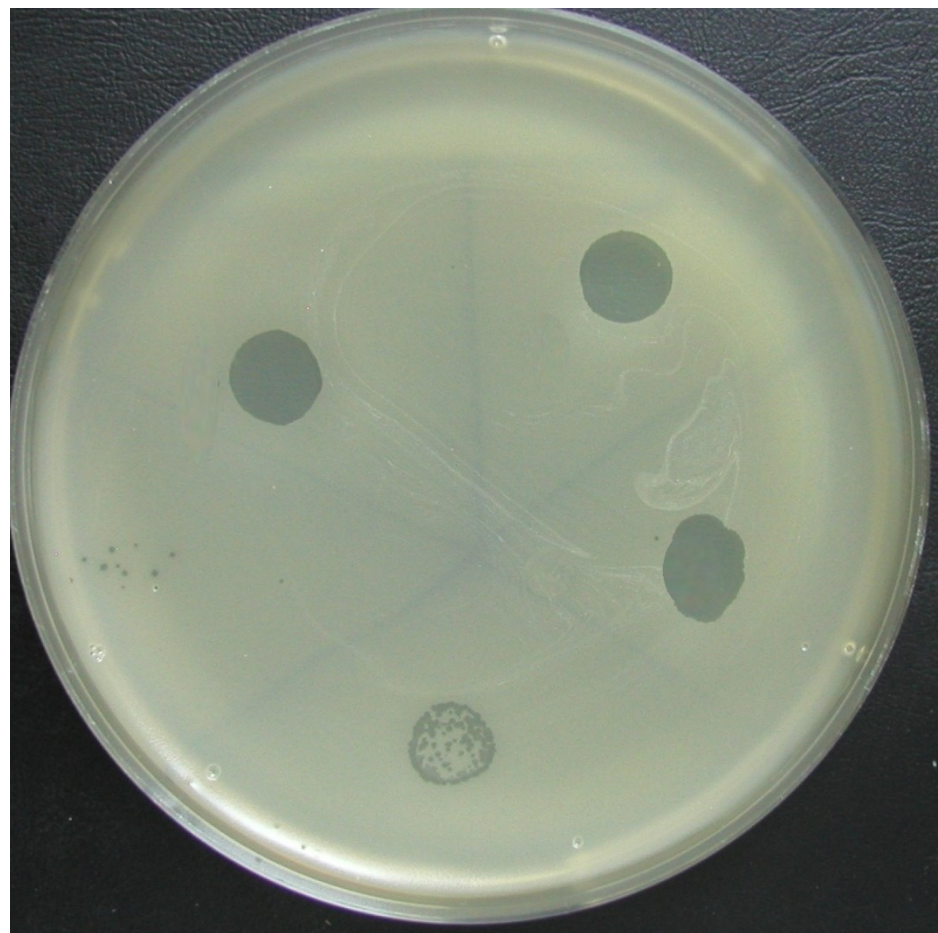
Fággová
terapie

Fágová terapie

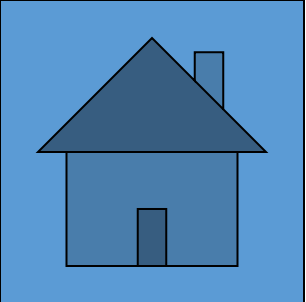
- Jak antibiotika ztrácejí účinnost (bakterie jsou rezistentní), dostávají se do zorného pole opět **alternativní způsoby léčby**.
- Je také možné vyzkoušet **účinek fágů či fágového lyzátu** (směs bílkovin produkovaných fágem) na kulturu mikrobů (v místě, kde byl aplikován fágový lyzát, bakterie buď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

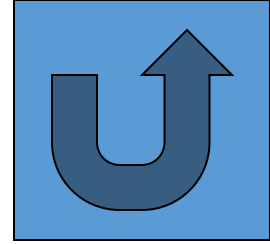
Antibiotics kill bacteria, not viruses. So when you're sick, antibiotics are not always the answer.

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
ANTHROPOLGICAL
QUALITY
IMPROVEMENT

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