

# Antimikrobiální látky



Orální mikrobiologie – BHOM011s

Týden 6 Ondřej Zahradníček

# 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; 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 významy

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 (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
- **Antimykotika** proti kvasinkám a vláknitým houbám
- **Antivirotika** proti virům
- **Antituberkulotika** proti mykobakteriím
- **Antibiotika** proti bakteriím (dnes obvykle zahrnuje i syntetické látky, kdysi vydělované zvláště jako **antibakteriální chemoterapeutika**)

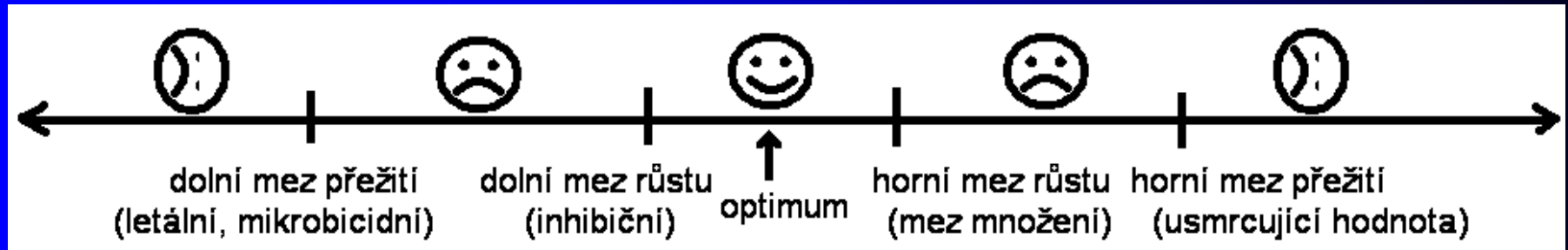
# Druhy antimikrobiálních látek

Látky působící lokálně:

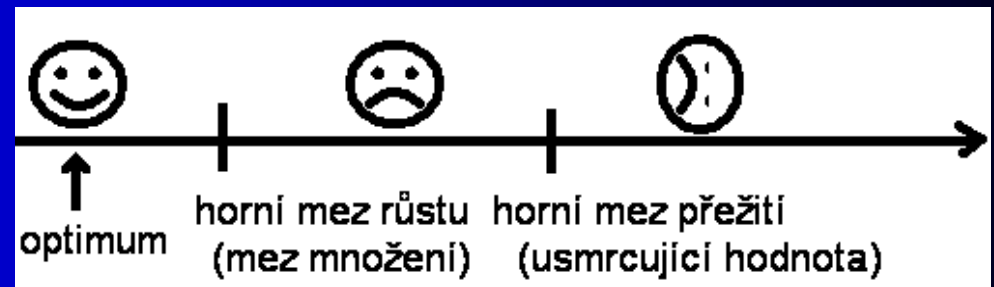
- **antiseptika** (ve skutečnosti jsou to ale zpravidla látky buď používané i jako celková antibiotika/antimykotika/antivirotiky nebo jim blízké, anebo látky používané také jako desinfekční prostředky)

**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

# 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 a u pacientů s těžkými poruchami imunity**, (některé vrozené poruchy, HIV infekce, lidé s nádory bílých krvinek, lidé po transplantaci apod.) kde se snažíme o **mikrobicidní působení vždy**



# Terminologická poznámka

V případě používání antimikrobiálních látek většinou nepoužíváme pojmy „mez množení/růstu“ a „mez přežití“. Místo toho používáme jiné pojmy, které nicméně znamenají totéž:

**MIC – minimální inhibiční koncentrace** je označení meze růstu (množení) mikroba. Tato koncentrace (a také všechny vyšší než tato) mikroba inhibují, tj. nedovolí mu, aby se pomnožoval.

**MBC – minimální baktericidní koncentrace** je označení meze přežití bakterie. U virů by se použil pojem „minimální virucidní“ a podobně. Tato koncentrace (a také všechny vyšší než tato) mikroba usmrcují.

# V praxi ale většinou neřešíme koncentrace, ale spíš typ látky

**Primárně baktericidní antibiotika** mají takový mechanismus účinku, že bakterie je rovnou usmrcena. Téměř se nestává, aby přežila a nemnožila se

**Primárně bakteriostatická antibiotika** naopak bakterie pouze zastavují. K usmrcení by došlo leda při použití velmi velké dávky nějakým nespecifickým účinkem, který by ale nefungoval jen na bakterie, ale i na buňky hostitele.

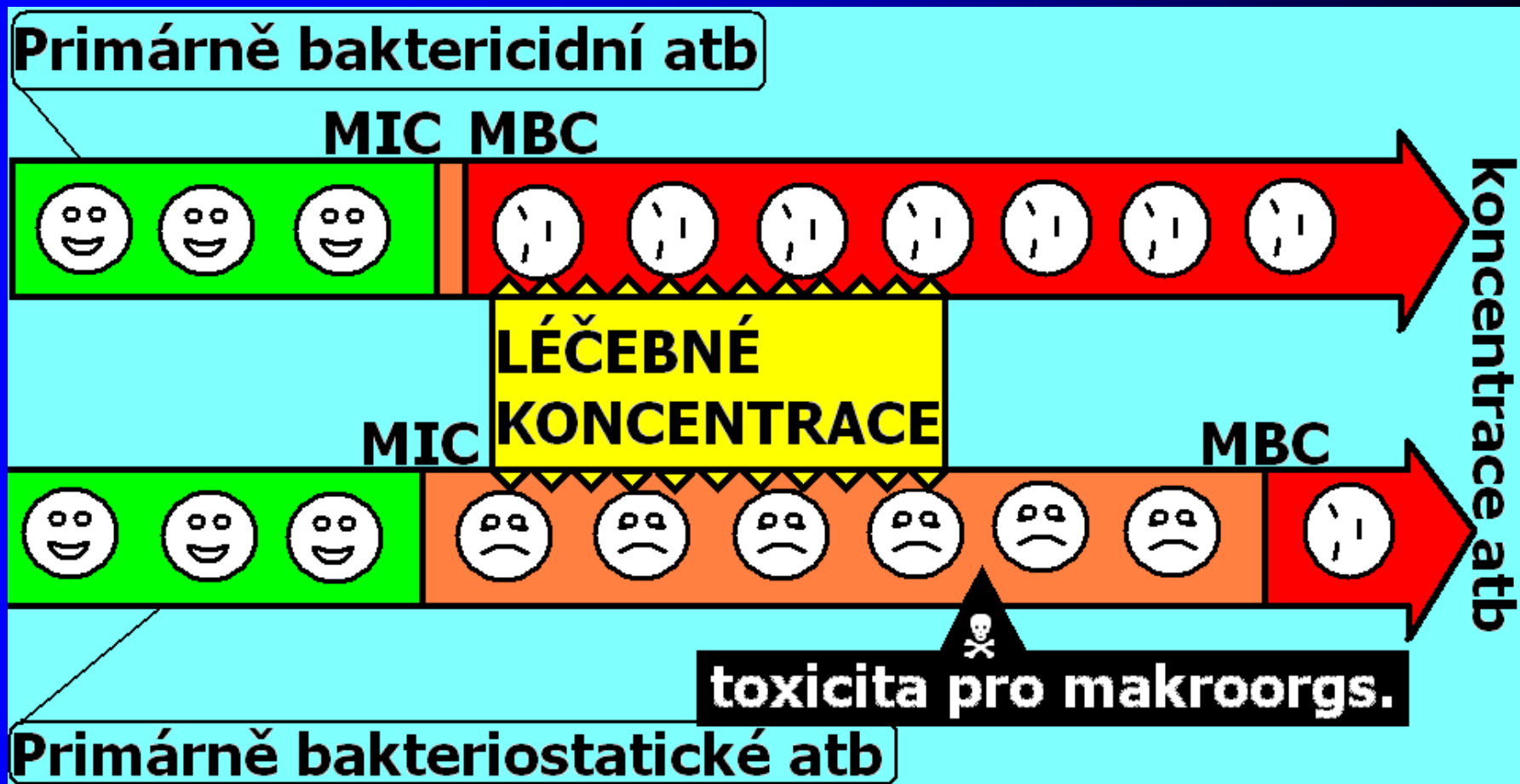
***Z hlediska pojmů MIC a MBC se dá říci že:***

**U primárně baktericidních** antibiotik je hodnota MIC a MBC stejná nebo velice podobná

**U primárně bakteriostatických** se k léčbě využívá hodnoty nad MIC. MBC je u nich teoretická hodnota, která je většinou pro toxicitu nepoužitelná v praxi.

***Hovoříme zde o bakteriích, ale podobně to platí i pro jiné skupiny mikrobů.***

# Primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb



# 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.**

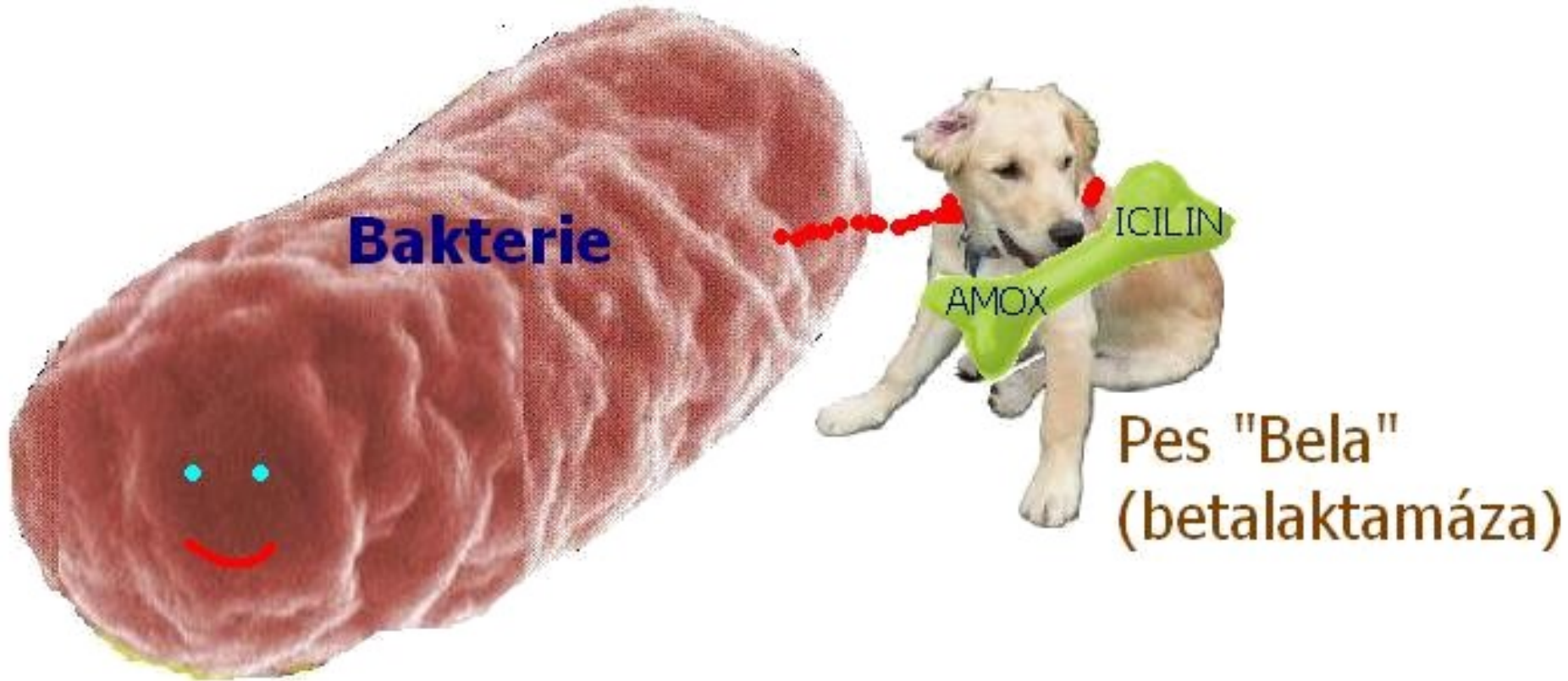
# Betalaktamová antibiotika

- 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

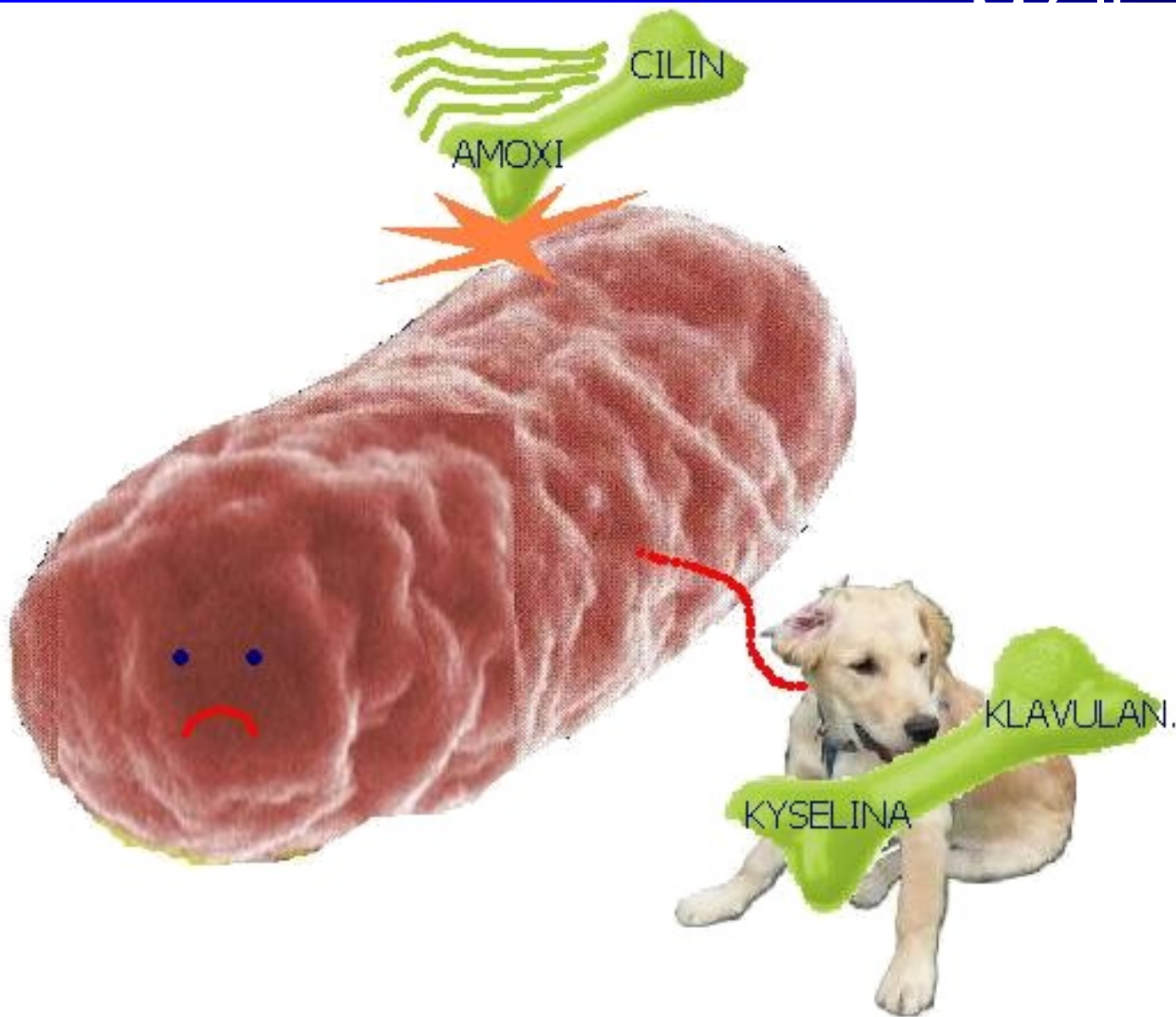
- **Klasický „Flemingův penicilin“** je stále dobrý např. na angíny, původce syfilis i spoustu dalších bakterií. Existuje injekční (G-penicilin) a tabletová (V-penicilin) forma, a různé formy s dlouhodobým účinkem (tzv. depotní)
- **Oxacilin** – rozšíření na stafylokoky (ty původně byly citlivé na penicilin,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

# Inhibitory betalaktamáz – 1



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

# Inhibitory betalaktamáz – 2



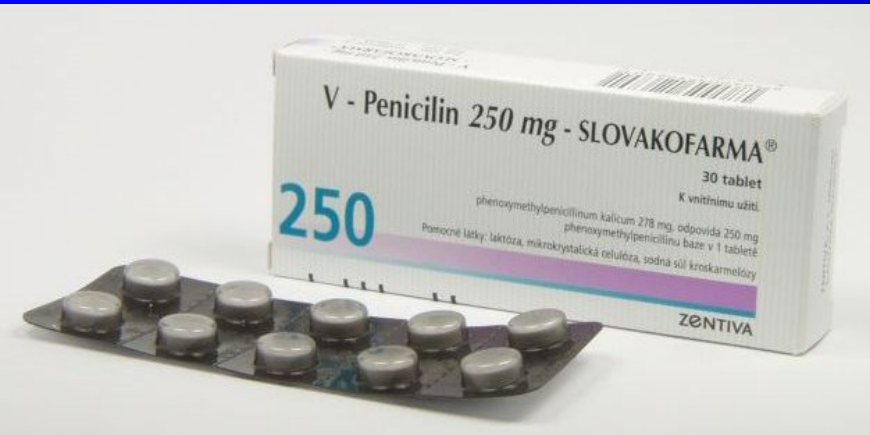
k  
za na  
aktivnější  
zvolí si  
ibiotikum  
e  
ě působit.



# 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

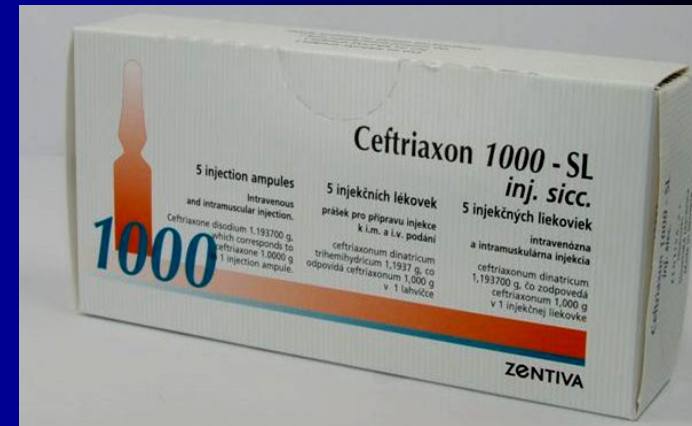
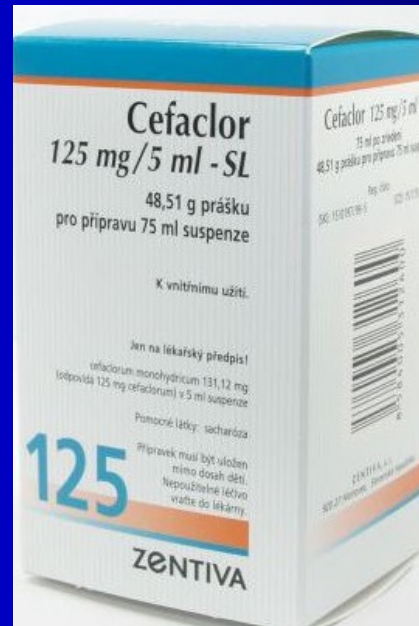


Všechny fotografie antibiotik převzaty z AISLP

# 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, dobrý průnik do mozkomíšního moku), cefotaxim (CLAFORAN), i na pseudomonády působí ceftazidim (FORTUM)
- **IV. generace:** cefepim (MAXIPIME), rezervní na velmi rezistentní mikroby
- **V. generace:** zcela nový ceftarolin (ZINFORO), účinný i na tzv. MRSA kmeny zlatých stafylokoků

# Ukázky cefalosporinů



# „Nové betalaktamy“

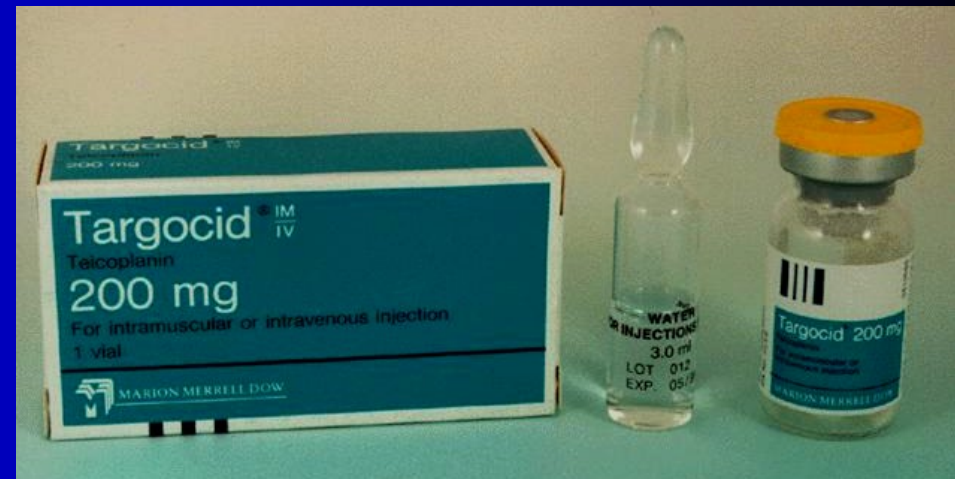
- **Monobaktamy** – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). Neúčinkují na G+.
- **Karbapenemy** – imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) – na pseudomonády a producenty betalaktamáz, ertapenem (INVANZ) jen na ty producenty



# 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**.*





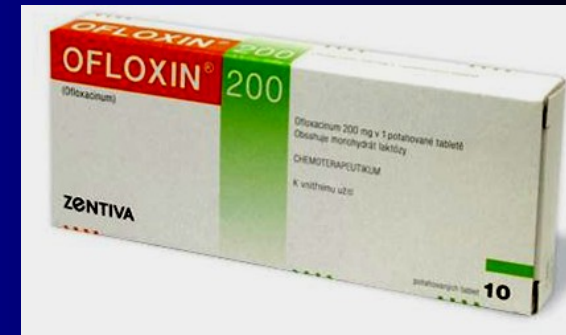
# Polypeptidová antibiotika



- 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 a nefrotoxické**
- **Synergie s betalaktamy** – snížení toxicity
- **Streptomycin** se používá už jen jako antituberkulotikum.
- Nejvíc se používá **gentamicin a amikacin**
- **Neomycin** s bacitracinem = framykoin (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 se přemnoží a produkuje velká množství toxinu. Vznikne závažné onemocnění s těžkými průjmy – **pseudomembranózní 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 (ovlivnění krvetvorby), dnes se používá jen v očních kapkách





# Analoga kyseliny listové

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

# Některá další antibiotika

Existují ještě látky, které nebyly zmíněny v úvodním přehledu, ale mají svůj význam. Důvod, proč se obvykle nezmiňují, může být například to, že

- **se koncentrují pouze v moči** a hodí se tedy jen a pouze k léčbě infekcí močového měchýře, případně k lokální léčbě (**nitrofurany**)
- působí **jen na anaerobní bakterie** (**nitroimidazoly**)
- jsou to **nová antibiotika**, a proto se do příslušných schémat ještě nedostala

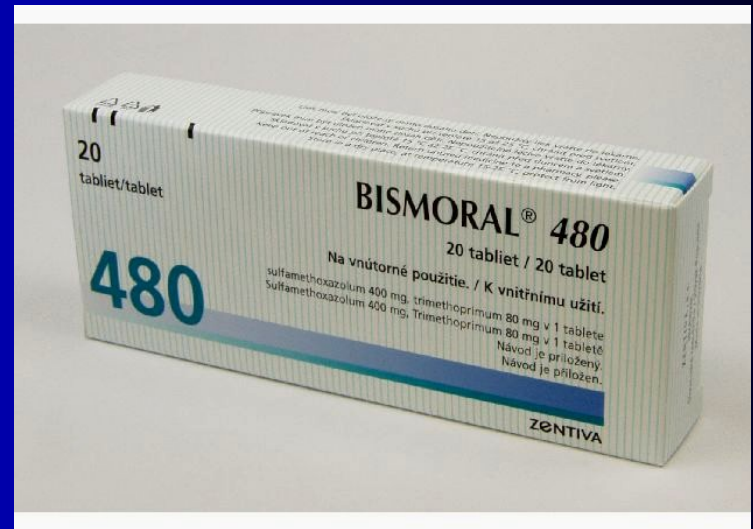
# Nitrofurany

- 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

# 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)

(v testu budou nanejvýš ta, která jsou žlutě 😊)

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.



# Některá antivirotika

- Léky účinné proti herpesvirům
  - Používají se **lokálně (masti) i celkově (tablety)**
  - Působí **proti množení virů**
  - Používá se **aciklovir, ganciklovir, valaganciklovir, cidofovir a foskarnet**
- Léky účinné proti chřipce
  - Používají se **u oslabených osob k léčbě** nebo k **profylaxi** (nikoli k primární prevenci)
  - Starší: **amantadin a rimantadin**, ztrácejí účinnost. Novější **oseltamivir a zanamivir**.

# 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)



# Antiretrovirotika

Jsou to léky proti viru HIV. Nedokáží odstranit virus z těla. Je ale možné dosáhnout například

- prodloužení doby do propuknutí příznaků
- prodloužení doby života (někdy léčení pacienti umírají i na zcela nesouvisející choroby)
- zamezení přenosu z matky na plod

***Na vývoji antiretrovirotik se podílel český vědec dr. Holý.***

# Přehled antiretrovirotik, tj. léků proti HIV (jen pro informaci, stačí znát ty žluté)

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

# 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)

# Nejčastěji užívaná antimykotika

<b>Polyenová antimykotika</b>	Amfotericin B (účinný, ale toxický), nystatin (lokální i celkový), natamycin má (u vaginálních globulí i efekt proti trichomonádám)
<b>Imidazolová antimykotika</b>	K léčbě kožních a slizničních, ne ale systémových mykóz. Mikonazol, ketokonazol. Pouze lokální klotrimazol (CANESTEN, IMAZOL) a řada dalších
<b>Triazolová antimykotika</b>	Silnější než imidazoly, i k léčbě systémových mykóz. Itrakonazol, vorikonazol, flukonazol (ten neúčinkuje proti <i>Candida crusei</i> )

# Některá další antimykotika

<b>Analoga nukleotidů</b>	Látky příbuzné některým protinádorovým lékům. Většinou se užívají v kombinaci s jinými. Patří sem především flucytosin
<b>Echinokandiny</b>	Caspofungin (CANCIDAS) a nový anidulafungin (ECALTA) – nová rezervní antimykotika pro těžké infekce
<b>Ostatní antimykotika</b>	Terbinafin a naftifin – 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
- Chemoprevence malárie – snad jediný případ, kdy se antimikrobiální látka používá **dlouhodobě k prevenci**
- Dělí se na antiprotozoika, anthelmintika a látky proti vnějším parazitům



# Antiinfektiva pro lokální orální použití

Na rozdíl od lokálních preparátů například v ORL, oftalmologii či gynekologii je **překvapivě málo preparátů**, které se používají jako lokální antiinfektiva v orální oblasti.

Je to dáno především tím, že se zde **málokdy vyskytují klasické infekce**, většinou jde spíše o narušení ekosystému ústní dutiny (více se dozvíte ve speciálních orálních tématech)

Řada přípravků, které mohou mít účinek **proti přebujelému zubnímu plaku**, se považuje za doplňkové prostředky a nikoli za léčiva (ústní vody jako je MERIDOL, LISTERINE a další)

# ATC A01AB *Antiinfektiva a antiseptika pro lokální léčbu v dutině ústní*

<b>Název léčiva</b>	<b>Název léku</b>
<b>Látky antibiotické povahy</b>	
Doxycyklin, chlortetracyklin	Momentálně u nás orální preparáty nejsou k dispozici
Neomycin	
<b>Látky antimykotické povahy</b>	
<b>Mikonazol</b>	<b>Loramyc</b> (mukoadhezivní bukální tableta)
Natamycin	Orální forma není k dispozici
<b>Látky spíše blízké desinfekčním prostředkům</b>	
<b>Chlorhexidin</b>	<b>Corsodyl</b>
Hexetidin	(Stopangin – řadí se do ORL)

# 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)

# Příklady mechanismů rezistence

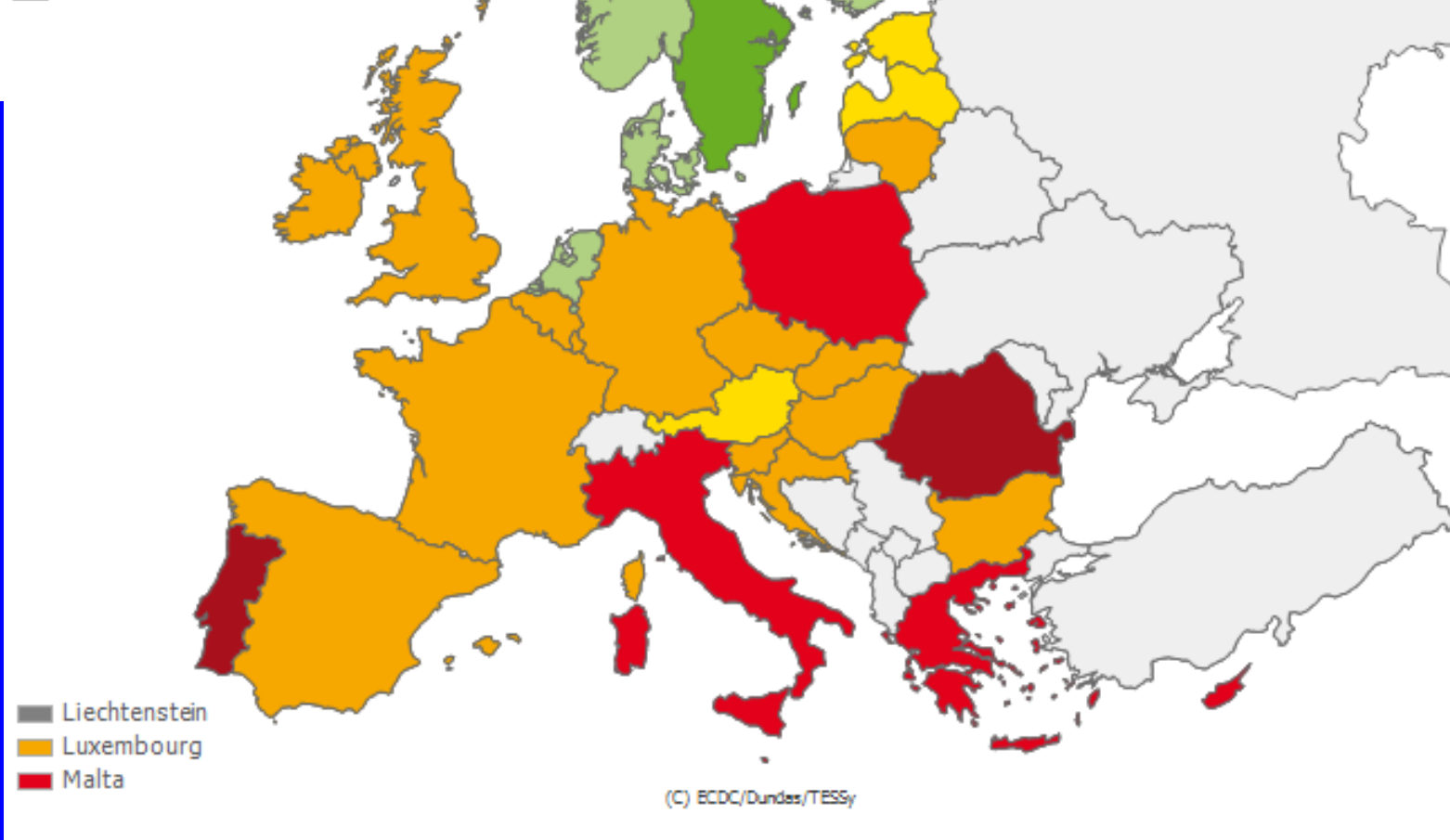
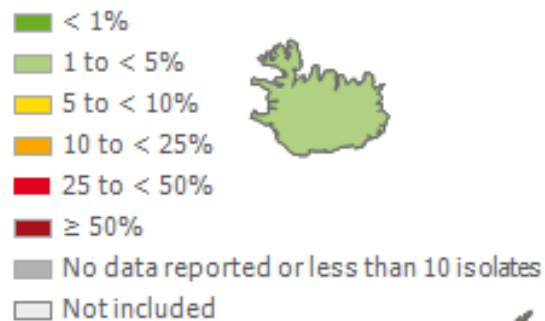
- Mikrob **zabrání vniknutí** antibiotika do buňky
- Mikrob **aktivně vypuzuje** atb z buňky
- Mikrob nabídne antibiotiku **falešný receptor**
- Mikrob **enzymaticky štěpí** antibiotikum (například betalaktamázy štěpí betalaktamová antibiotika)

***Některé sekundární rezistence jsou natolik významné, že dostaly (ty rezistence anebo kmeny, které je mají) svoje speciální názvy, jak hned uvidíte.***

# 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

## Percentage resistance



# MRSA v Evropě 2012

Zdroj: Evropské centrum pro kontrolu nemocí (ECDC), dostupné na [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx)

# 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 steptograminy), u streptokoků a stafylokoků. U *S. aureus* zatím naštěstí vzácné.

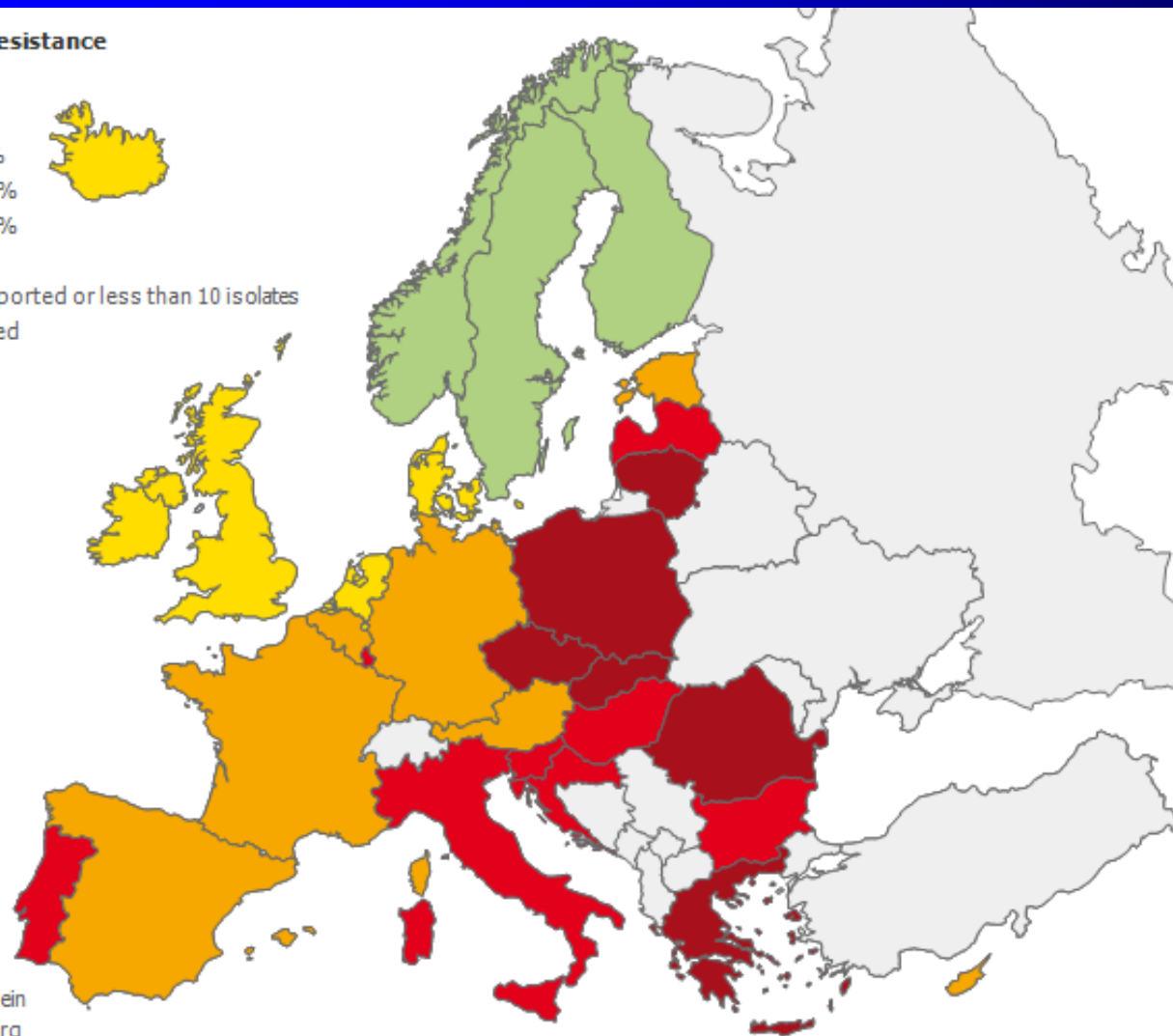
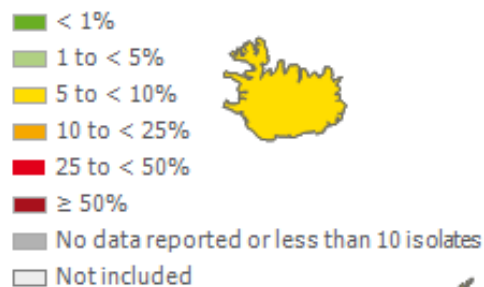
# Ale i další rezistence jsou významné

- Rezistence na předchozích dvou obrázcích jsou ty, které jsou mezi mikrobiology dobře známé, mají své zavedené názvy a jsou významné z hlediska šíření mezi populaci.
- Jsou ale i mnohé další rezistence, které jsou také významné, a jejich zvýšená míra ohrožuje možnosti používané léčby.
- Příkladem jsou třeba **rezistence gramnegativních bakterií k chinolonům**, které dramaticky rostou – v tomto směru patříme bohužel mezi nejhorší země v Evropě



# Rezistence bakterie *Klebsiella* na fluorochinolonová antibiotika (2012)

## Percentage resistance



■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

(C) ECDC/Dundas/TESSy

Zdroj: Evropské centrum pro kontrolu nemocí (ECDC), dostupné na [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx)

# 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)

- 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“, 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

# Je třeba poučit i pacienty



A purple, pill-shaped superhero character with a red cape and a blue 'A' on its chest, standing with arms outstretched. It is surrounded by a bright yellow sunburst effect. To its right, a green pill character is running away in fear. Below the superhero, another green pill character is looking up in surprise.

## Help Your Antibiotics Do Their Job

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

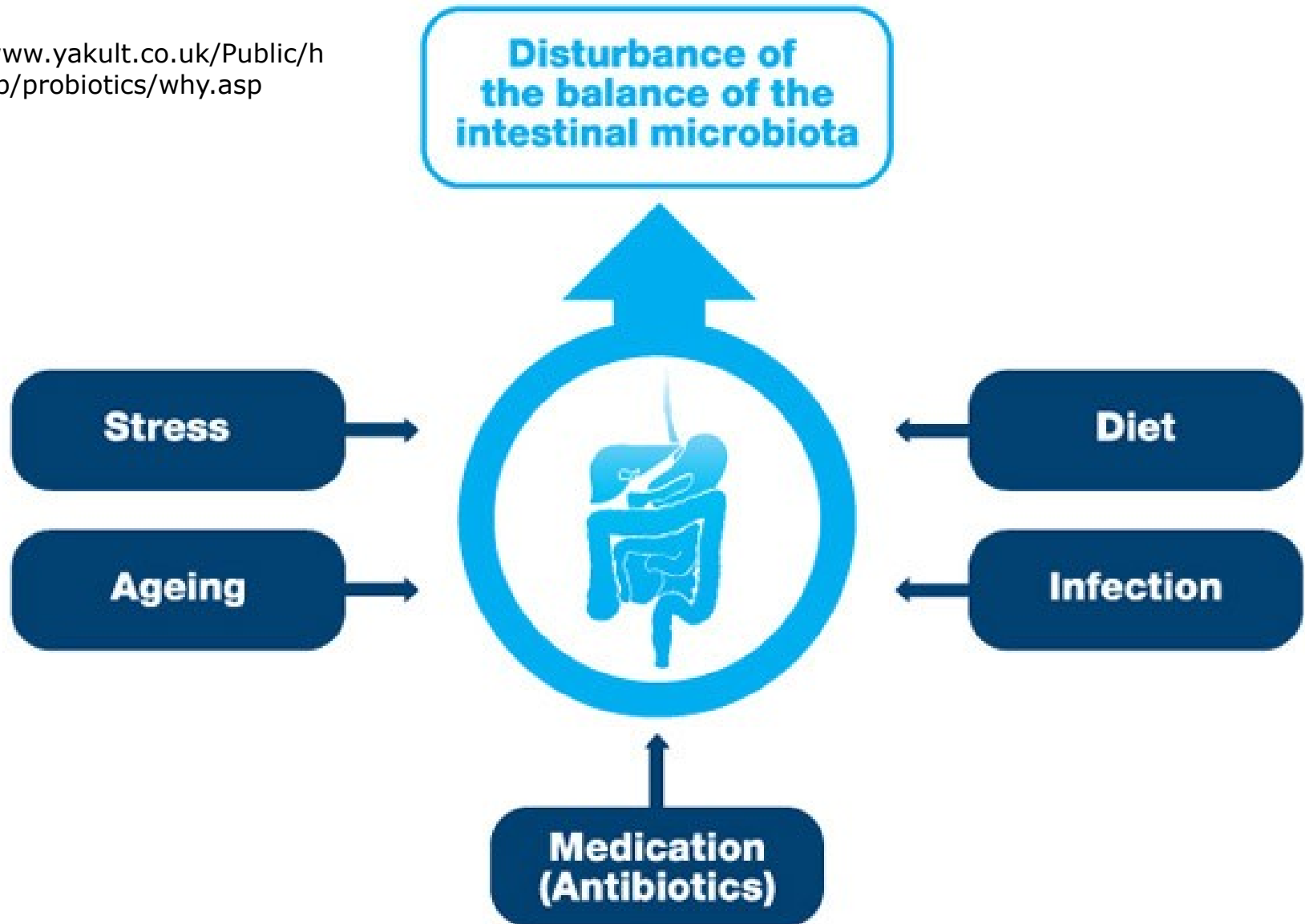


A group of four pill-shaped characters: two green, one purple, and one blue. They are standing together, some with angry expressions and some with neutral ones.



# Tam, kde má pacient normální mikroflóru, znamenají atb často nežádoucí zásah

[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“



[http://www.firstscience.com/home/cartoons/strange-matter-antibiotic-resistance-recruitment\\_163.html](http://www.firstscience.com/home/cartoons/strange-matter-antibiotic-resistance-recruitment_163.html)

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 platilo, že **medicínské hledisko** (volit cíleně preparát s úzkým spektrem účinku, neselektující rezistentní kmeny) je také **ekonomicky výhodné** – tyto klasické preparáty bývají (levná) generika.
- ***Bohužel už toto nebývá vždycky pravda (nepříliš vhodné chinolony jsou již i levné, protože ztratily patentovou ochranu). Navíc je problém v tom, že některé užitečné levné léky občas nechce nikdo vyrábět.***

# 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

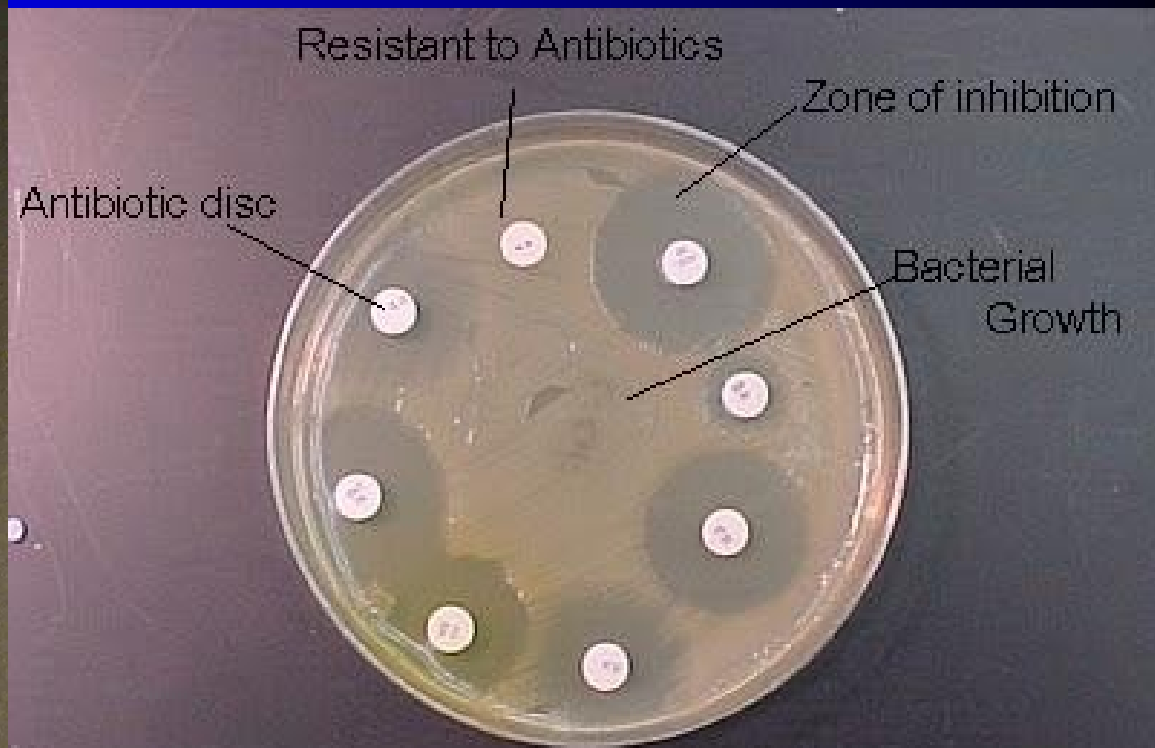
# Metody zjišťování citlivosti in vitro

- 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 **difusní diskový test**.
- U závažných pacientů **kvantitativní** (zjistíme MIC), zpravidla **E-testem** nebo **mikrodilučním testem**

# Difúzní diskový test

- Na MH (nebo jiný) agar se štětičkou **plošně naočkuje suspenze bakterie**
- Pak se nanáší 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**.

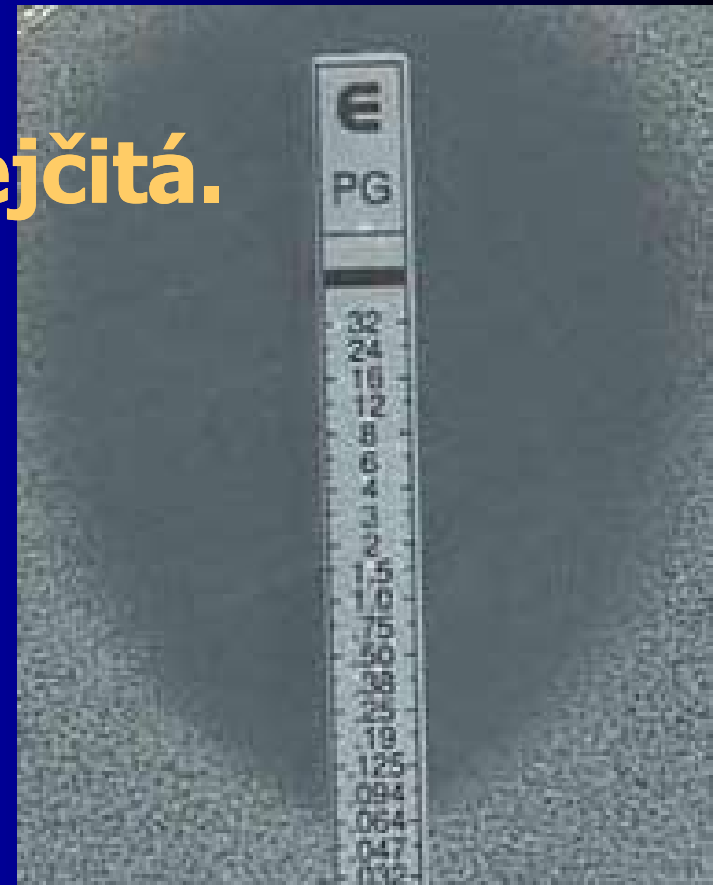
# Difúzní diskový test



Zdroj: Easy MBBS, dostupné na <http://easymbbs.com/antibiotic-sensitivity-test>, navštíveno 22. 10. 2012

# E-testy

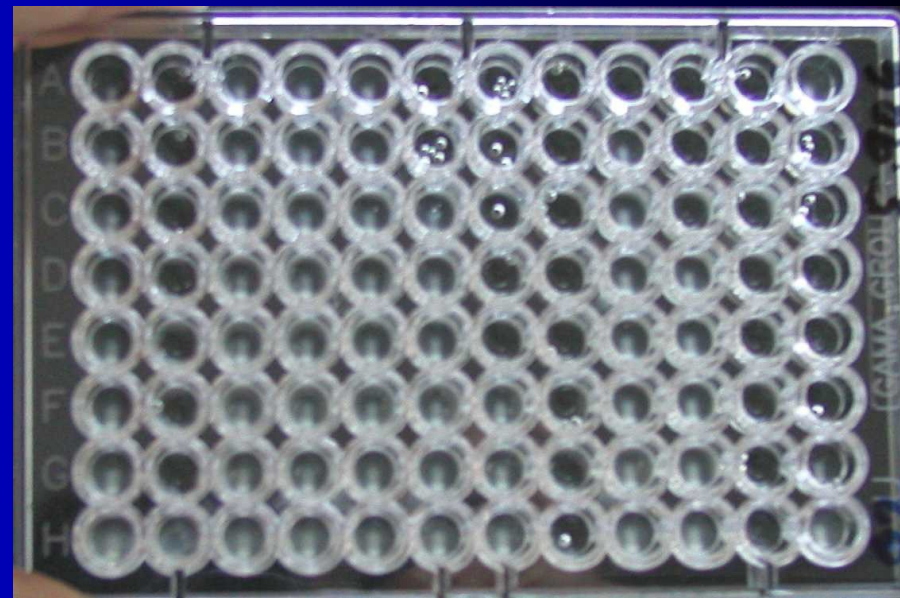
- **Podobné** difúznímu diskovému testu
- Místo disku se však použije proužek
- V proužku **stoupající koncentrace atb** od jednoho konce ke druhému.
- Zóna **není kruhová, ale vejčitá.**
- Test je **kvantitativní**
- Na papírku je **stupnice** → jednoduché odečítání





# Mikrodiluční test

- Atb je v **řadě důlků** v plastové destičce, koncentrace postupně klesá
- **Nejnižší koncentrace, která inhibuje růst** (= důlek už je čistý, není v něm zákal), 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

Děkuji za  
pozornost

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](http://www.caqh.org/antibioticsinfo) for more information.

CAQH STANDARDS FOR  
ACCREDITED  
QUALITY