

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 – antibiόzu)

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**)

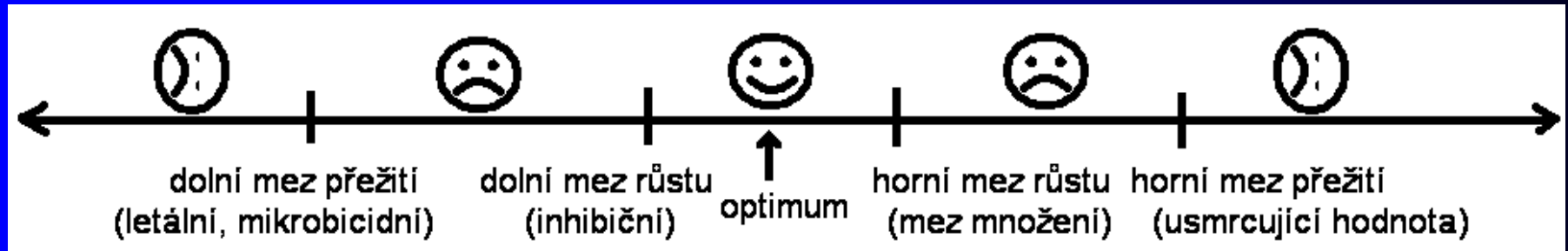
Druhy antimikrobiálních látek

Látky působící lokálně:

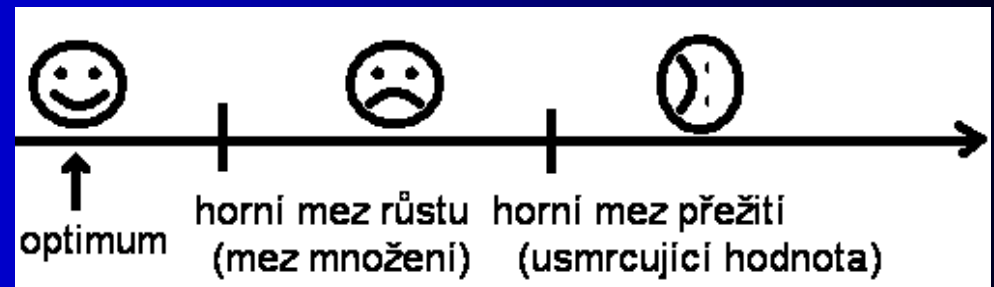
- **antiseptika** (ve skutečnosti jsou to ale zpravidla látky buď používané i jako celková antibiotika/antimykotika/antivirotiky nebo jim blízké, anebo látky používané také jako desinfekční prostředky)

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.

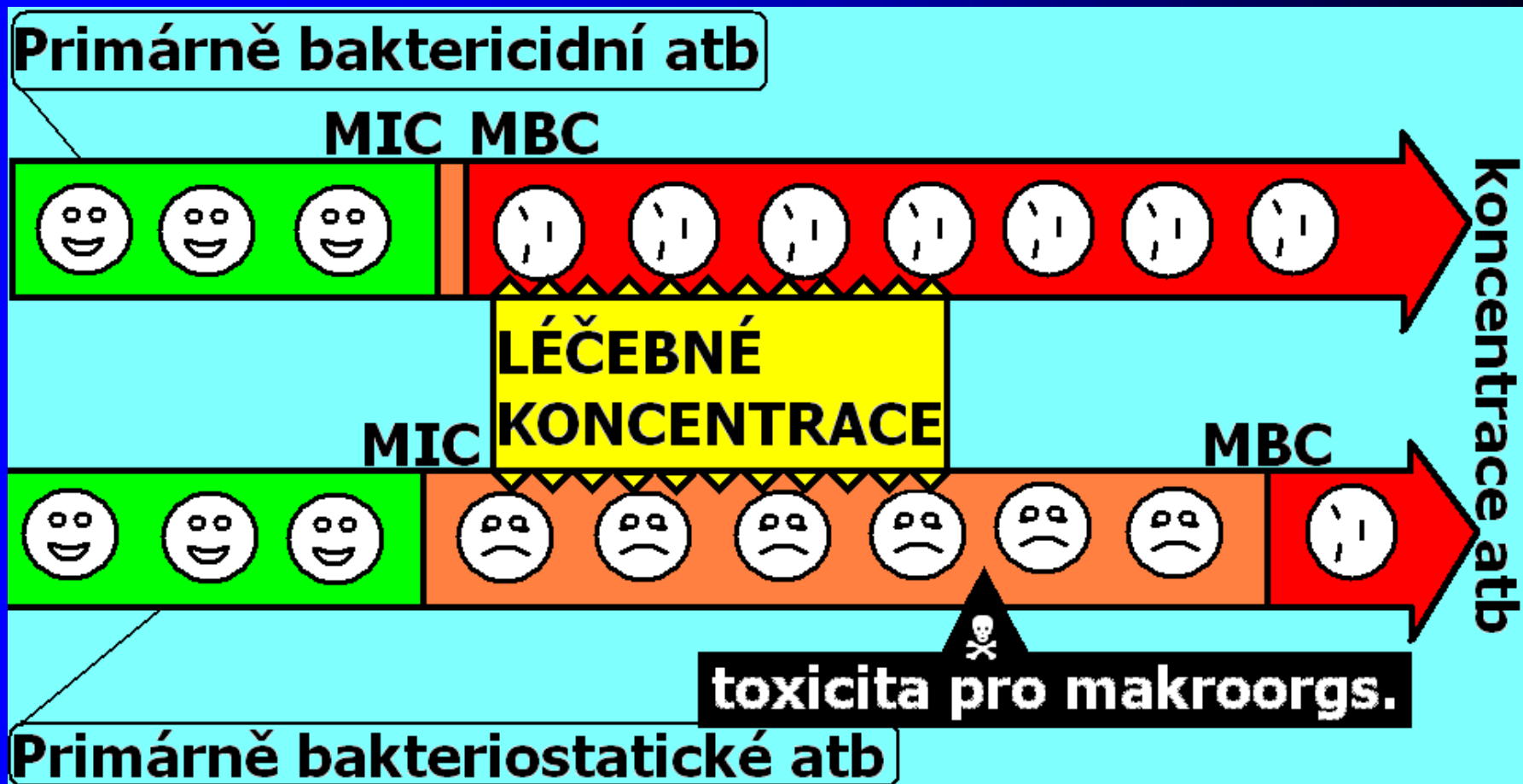
Z hlediska pojmů MIC a MBC se dá říci že:

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.

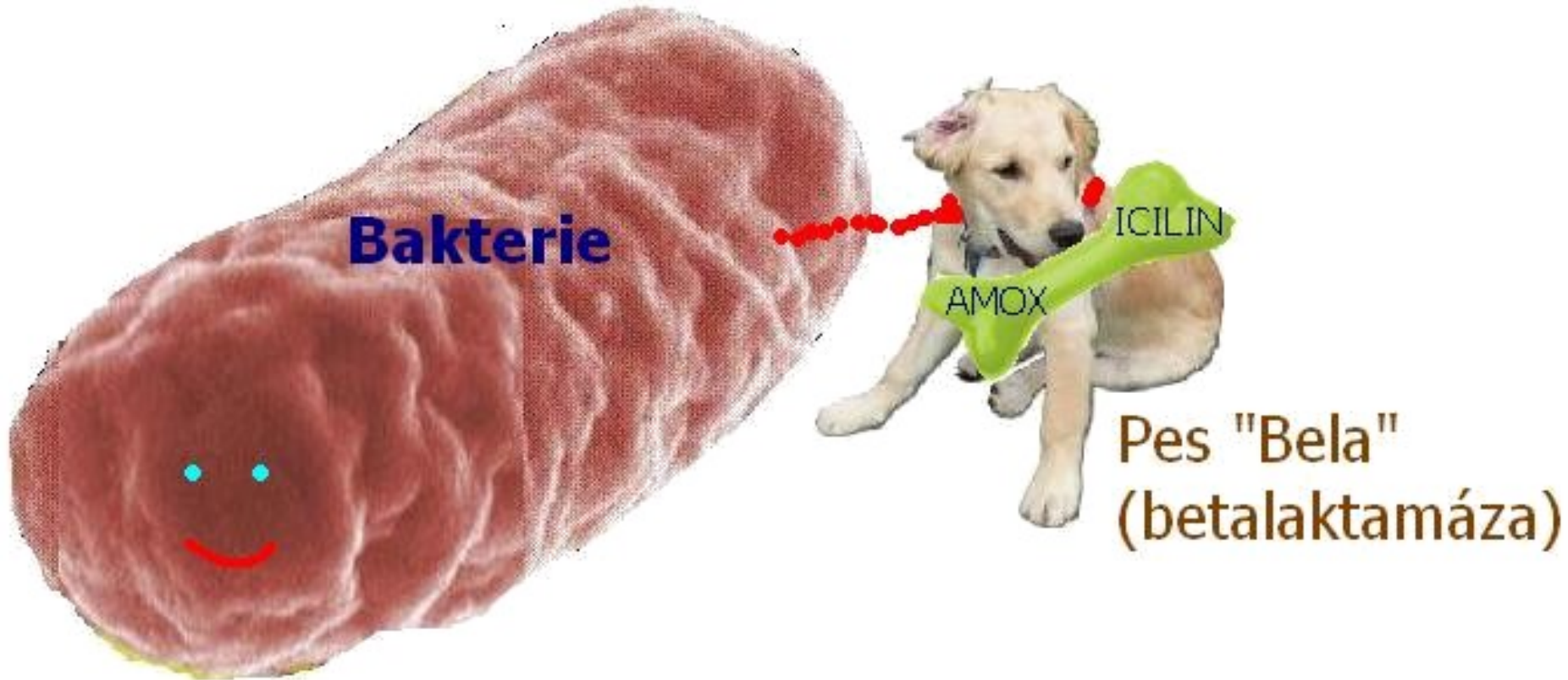
Betalaktamová antibiotika

- 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

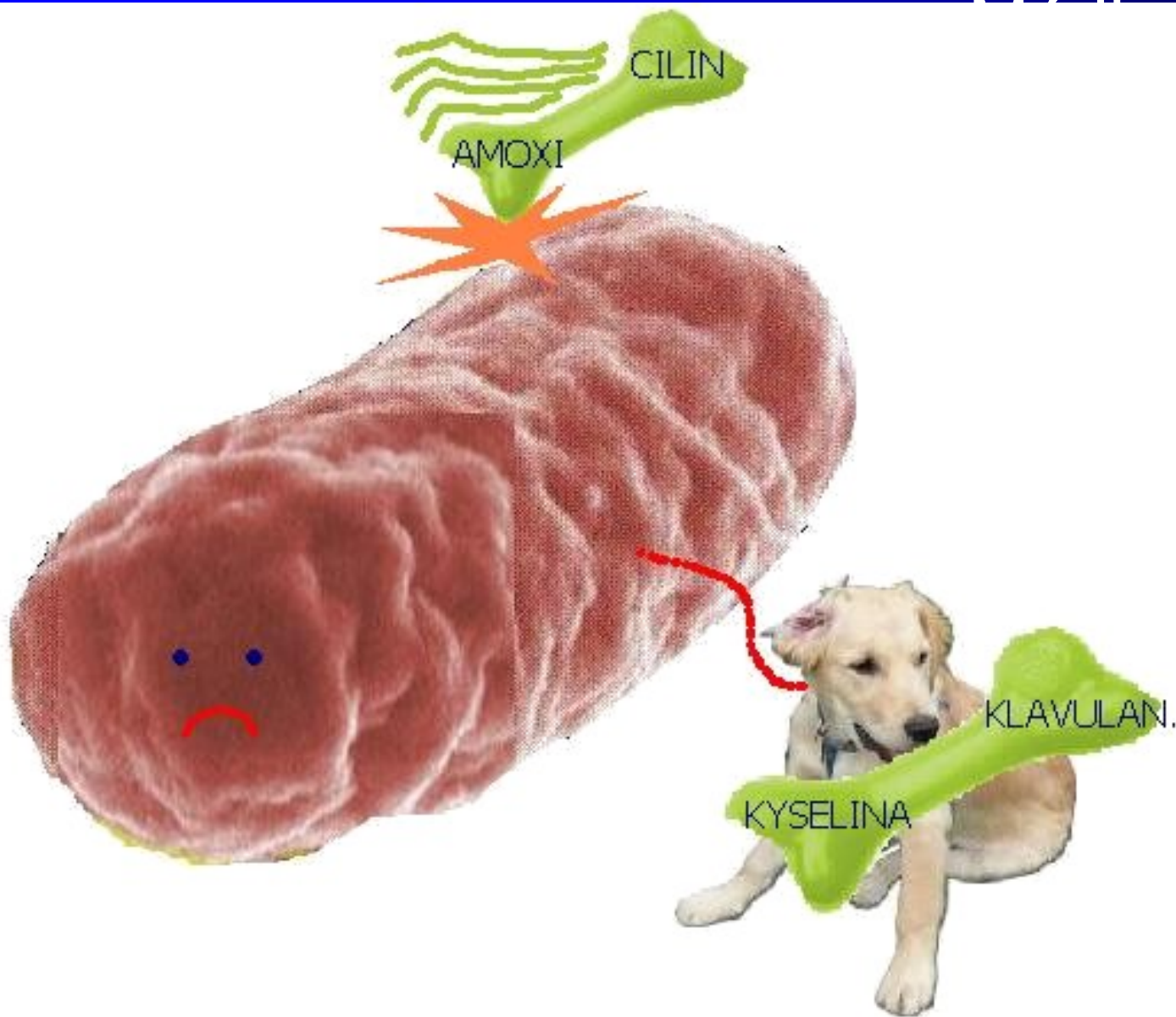
- **Klasický „Flemingův penicilin“** je stále dobrý např. na angíny, původce syfilis i spoustu dalších bakterií. Existuje injekční (G-penicilin) a tabletová (V-penicilin) forma, a různé formy s dlouhodobým účinkem (tzv. depotní)
- **Oxacilin** – rozšíření na stafylokoky (ty původně byly citlivé na penicilin,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

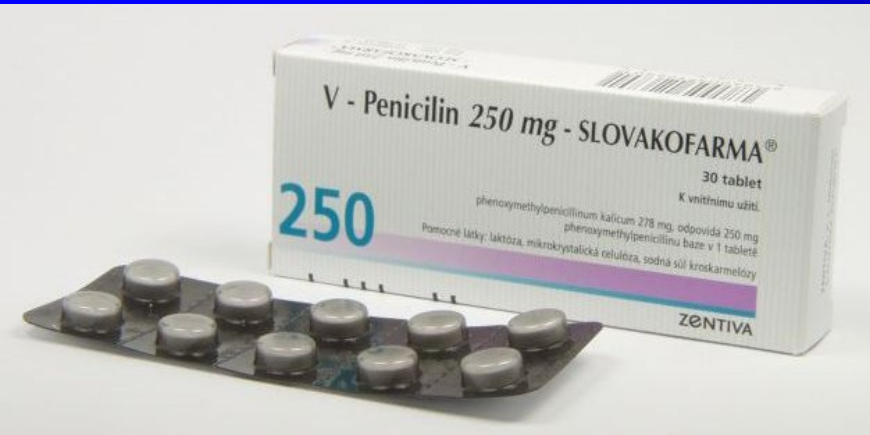


k
za na
aktivnější
zvolí si
ibiotikum
e
ě působit.

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

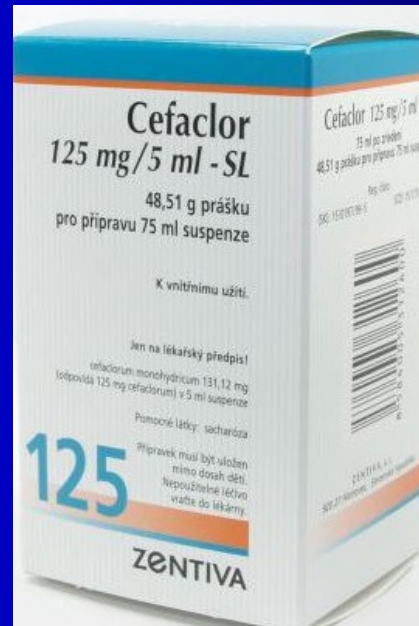


Všechny fotografie antibiotik převzaty z AISLP

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“

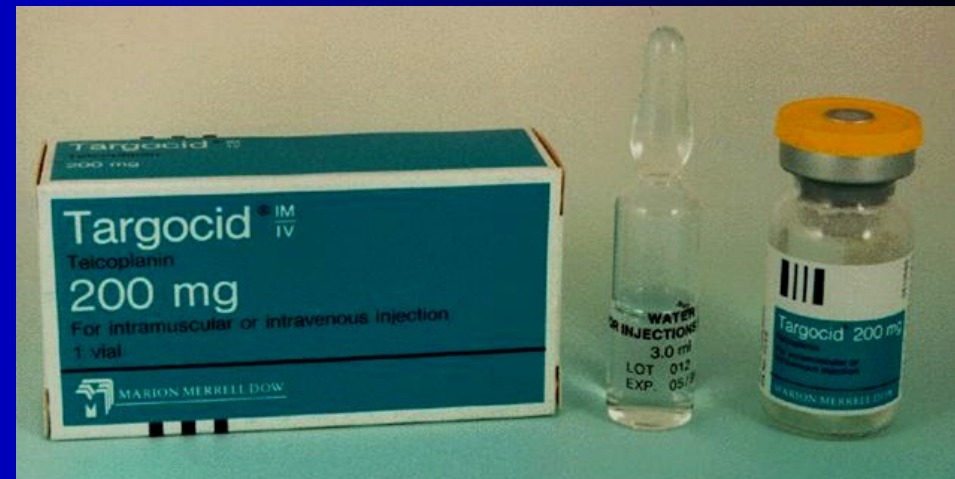
- **Monobaktamy** – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). Neúčinkují na G+.
- **Karbapenemy** – imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) – na pseudomonády a producenty betalaktamáz, ertapenem (INVANZ) jen na ty producenty



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**.*





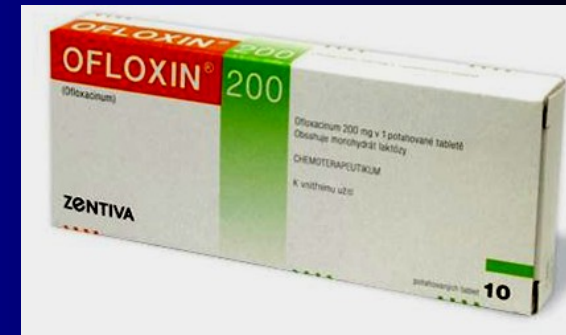
Polypeptidová antibiotika



- 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 – **pseudomembranální 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

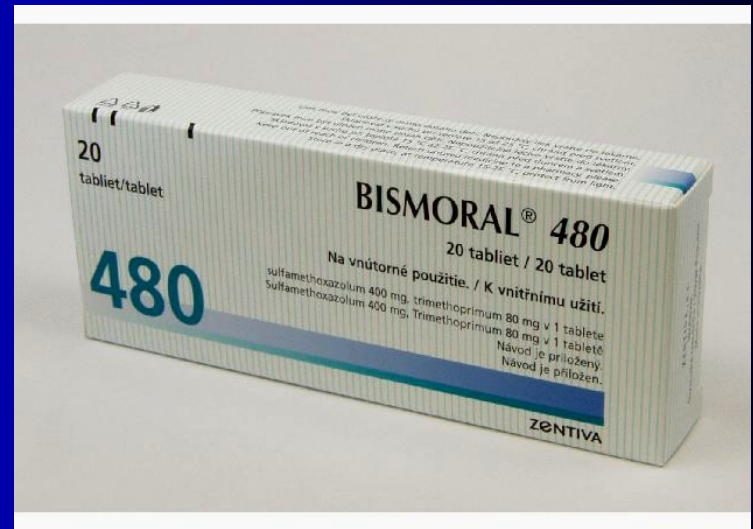
Nitrofurany

- 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 | aciklovir | p. o., i. v., lokálně |
| HSV, VZV, EBV | valaciclovir | 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. |

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



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 | zidovudin, didanosin, 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

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

Některá další antimykotika

| | |
|-----------------------------|---|
| Analoga nukleotidů | Látky příbuzné některým protinádorovým lékům. Většinou se užívají v kombinaci s jinými. Patří sem především flucytosin |
| Echinokandiny | Caspofungin (CANCIDAS) a nový anidulafungin (ECALTA) – nová rezervní antimykotika pro těžké infekce |
| Ostatní antimykotika | 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*

| Název léčiva | Název léku |
|--|--|
| Látky antibiotické povahy | |
| Doxycyklin, chlortetracyklin | Momentálně u nás orální preparáty nejsou k dispozici |
| Neomycin | |
| Látky antimykotické povahy | |
| Mikonazol | Loramyc (mukoadhezivní bukální tableta) |
| Natamycin | Orální forma není k dispozici |
| Látky spíše blízké desinfekčním prostředkům | |
| Chlorhexidin | Corsodyl |
| 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)

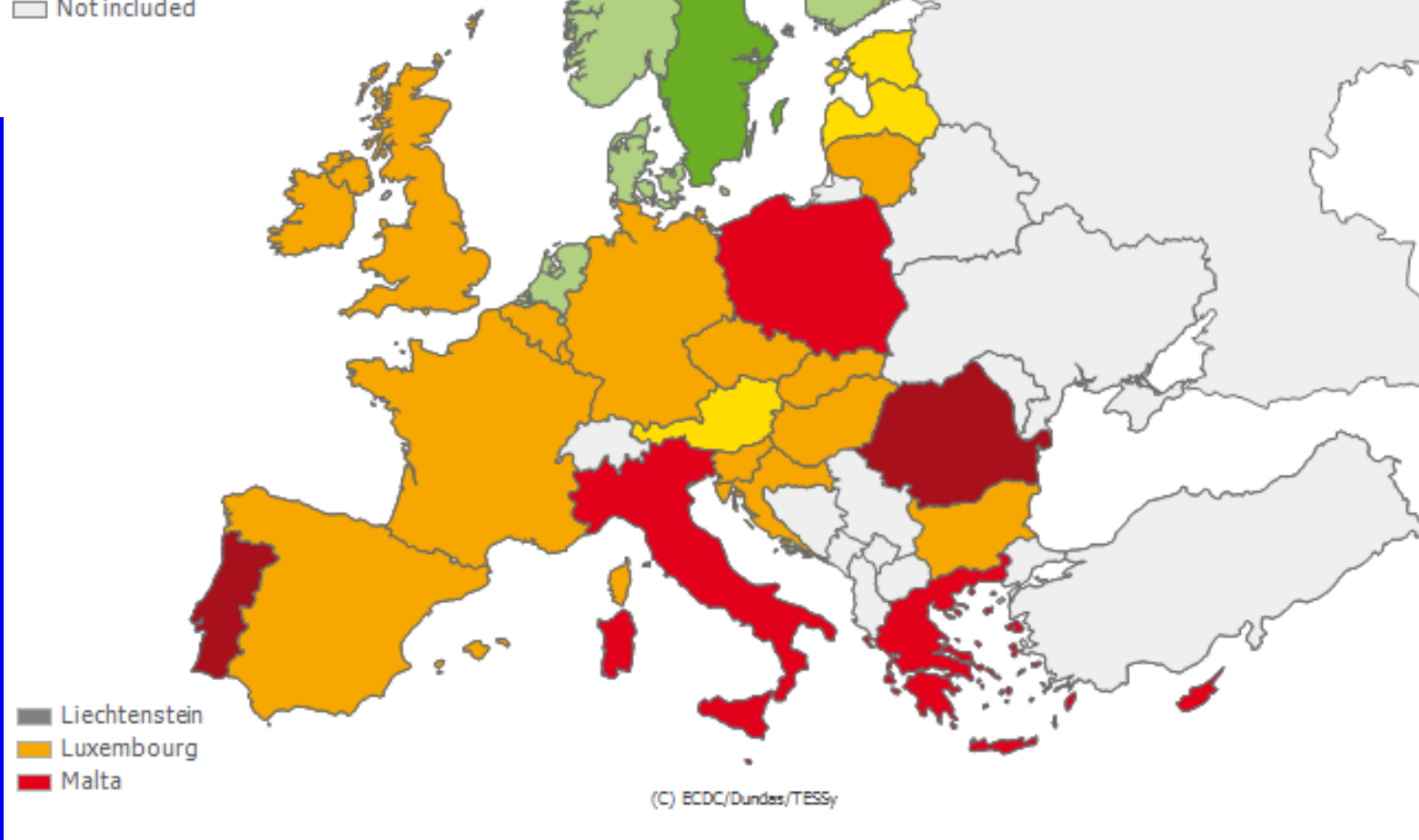
Některé sekundární rezistence jsou natolik významné, že dostaly (ty rezistence anebo kmeny, které je mají) svoje speciální názvy, jak hned uvidíte.

Epidemiologicky významné rezistence – 1

- **MRSA** – methicilin rezistentní stafylokoky. 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

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



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

Epidemiologicky významné rezistence – 2

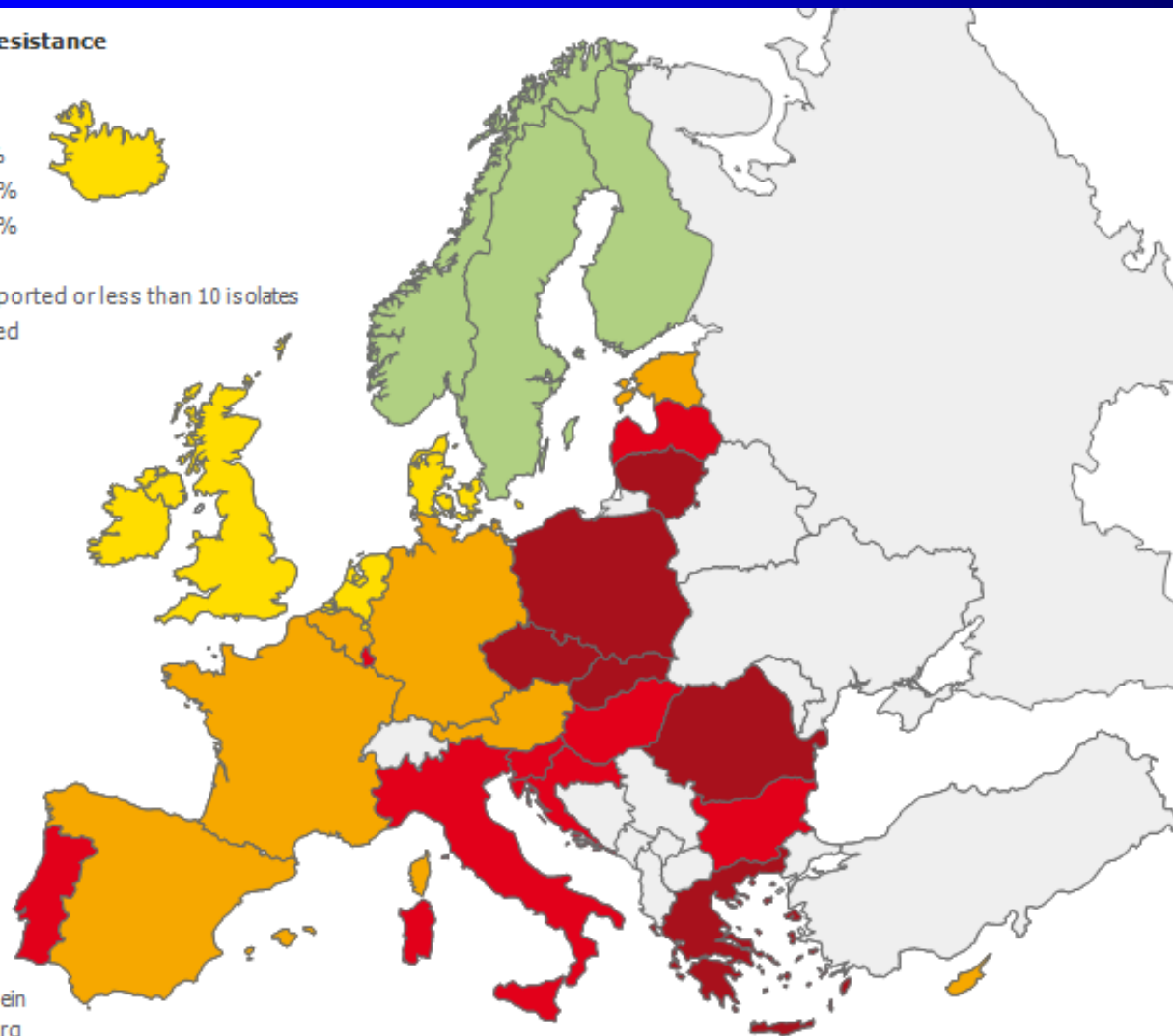
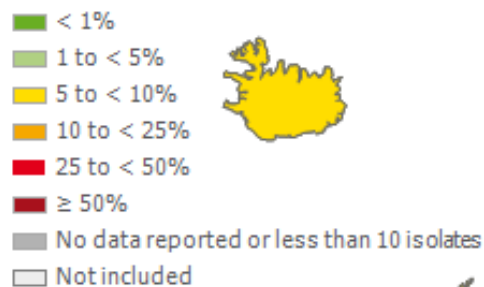
- **Producenti ESBL** (Extended Spectrum Beta Lactamase). G- bakterie (klebsiely, ale i *E. coli* aj.) mohou tvořit širokospektré betalaktamázy, kde ani účinek inhibitorů není dostatečný. Účinné bývají jen karbapenemy a někdy některá ne-betalaktamová atb.
- **MLS rezistence** je sdružená rezistence na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

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



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

An educational poster about antibiotic use. It features a central black box with white text and a yellow box with black text. To the left, a group of four cartoon germs (green and blue) are shown. To the right, a purple superhero germ with a red cape and a blue 'A' on its chest is shown in a heroic pose, surrounded by a bright yellow sunburst. Below the superhero, two green germs are running away in fear. The background is white.

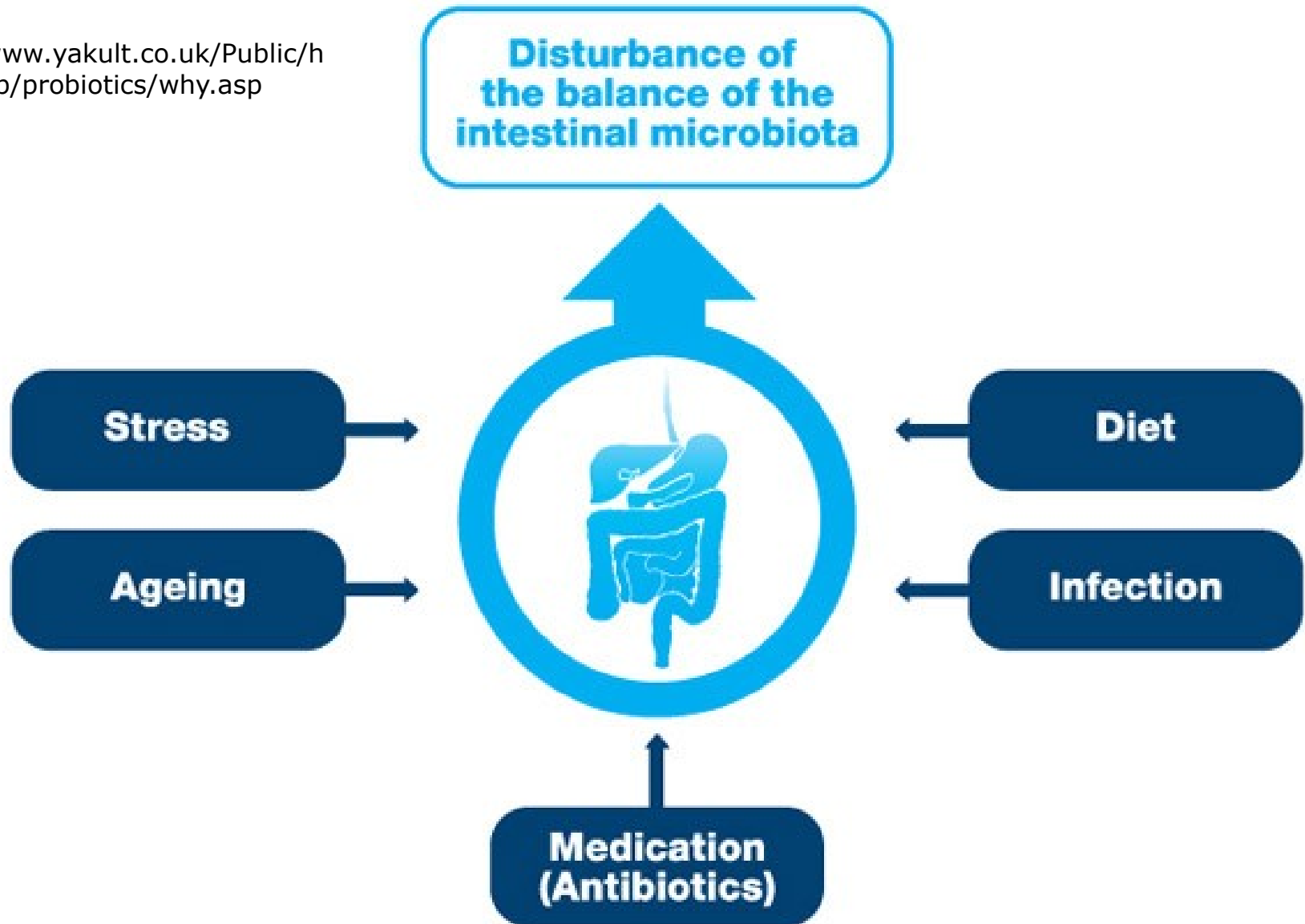
Help Your Antibiotics Do Their Job

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

www.irishhealth.com/index.html?level=4&id=853

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

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

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

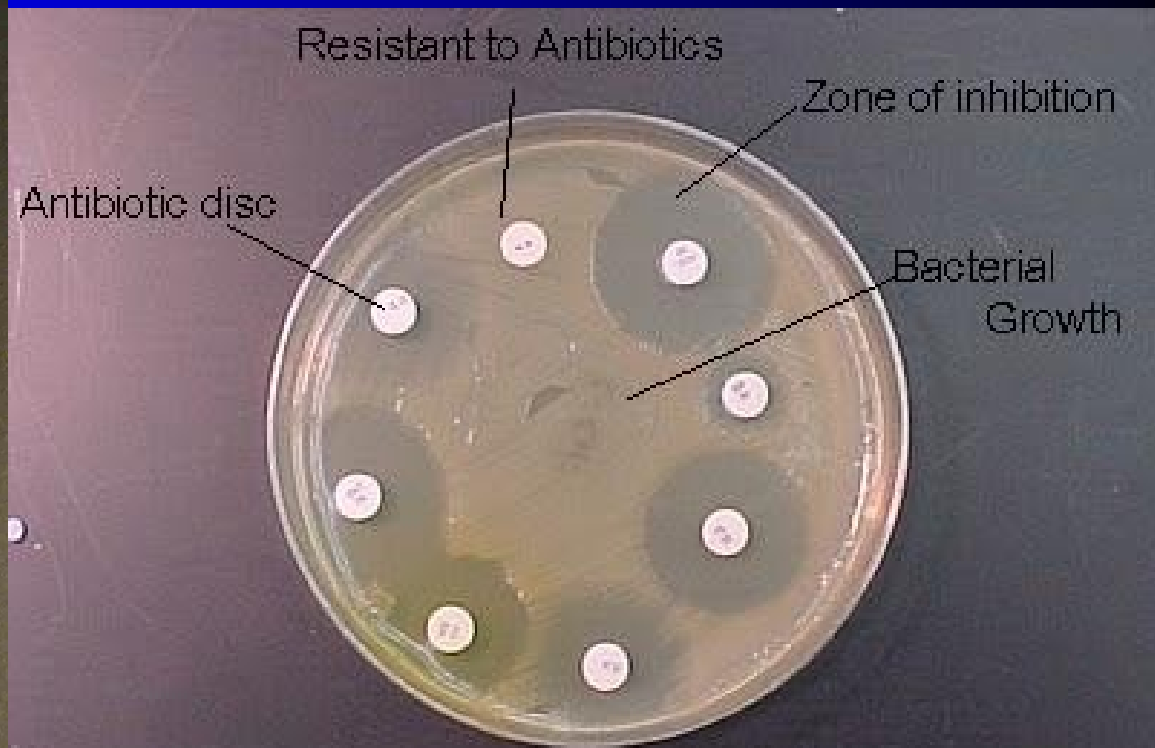
Metody zjišťování citlivosti in vitro

- 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** (zjišťujeme 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**.

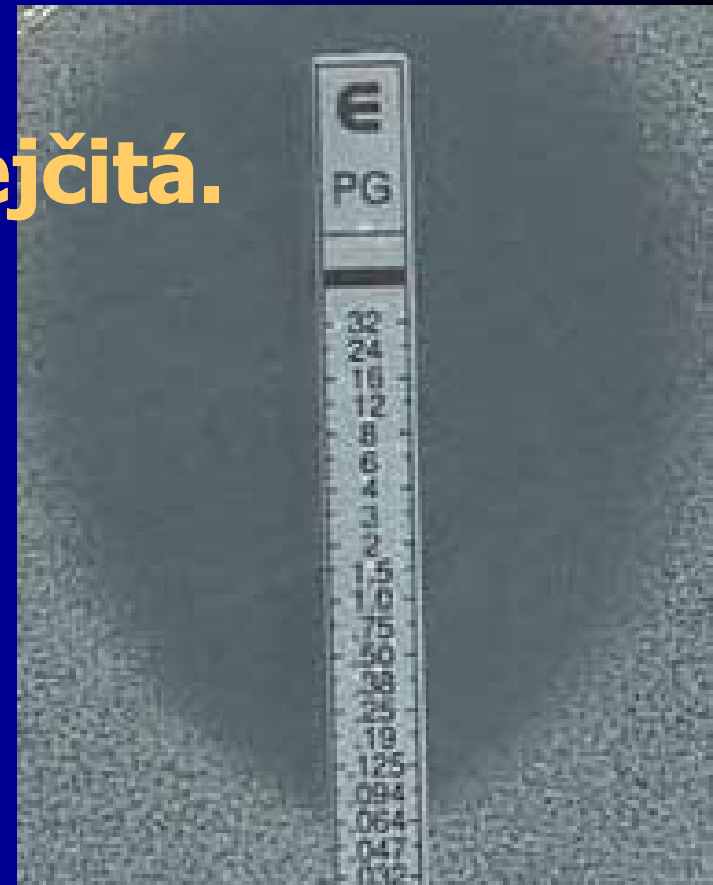
Difúzní diskový test



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

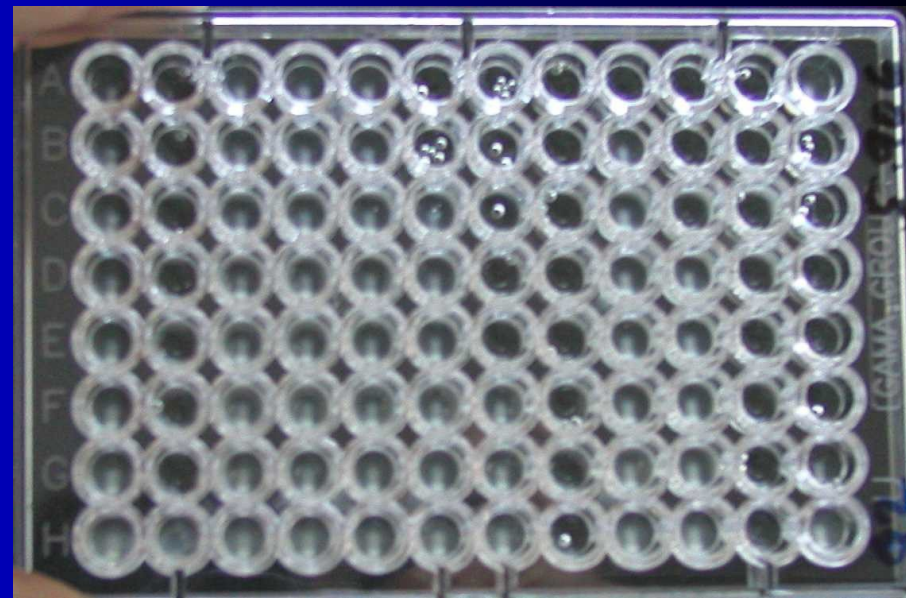
E-testy

- **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



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.