



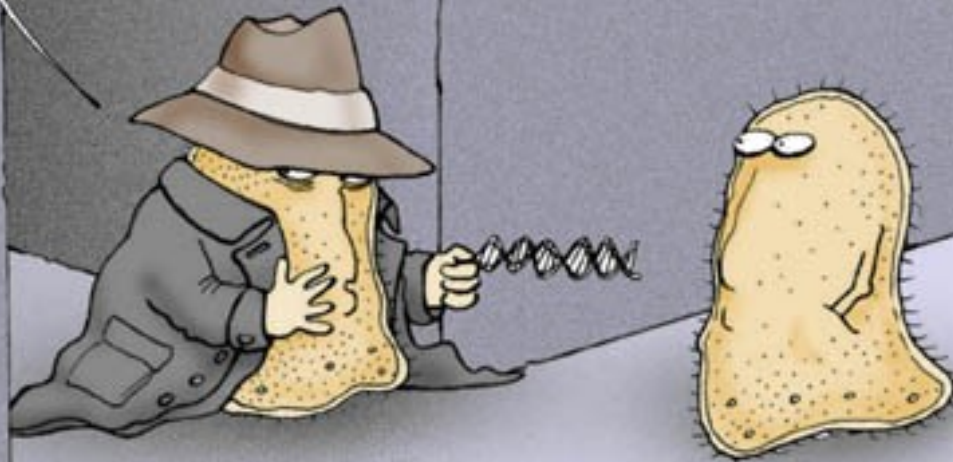
Lékařská mikrobiologie pro ZDRL

Týden 7: Antimikrobiální látky

Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

- **Primární rezistence:** všechny kmeny daného druhu jsou rezistentní. Příklad: betalaktamová atb nepůsobí na mykoplasmata, která vůbec nemají buněčnou 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

Pssst! Hey kid! Wanna be a Superbug...?
Stick some of this into your genome...
Even penicillin won't be able to harm you...!



http://www.nearingzero.net/screen_res/nz149.jpg

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

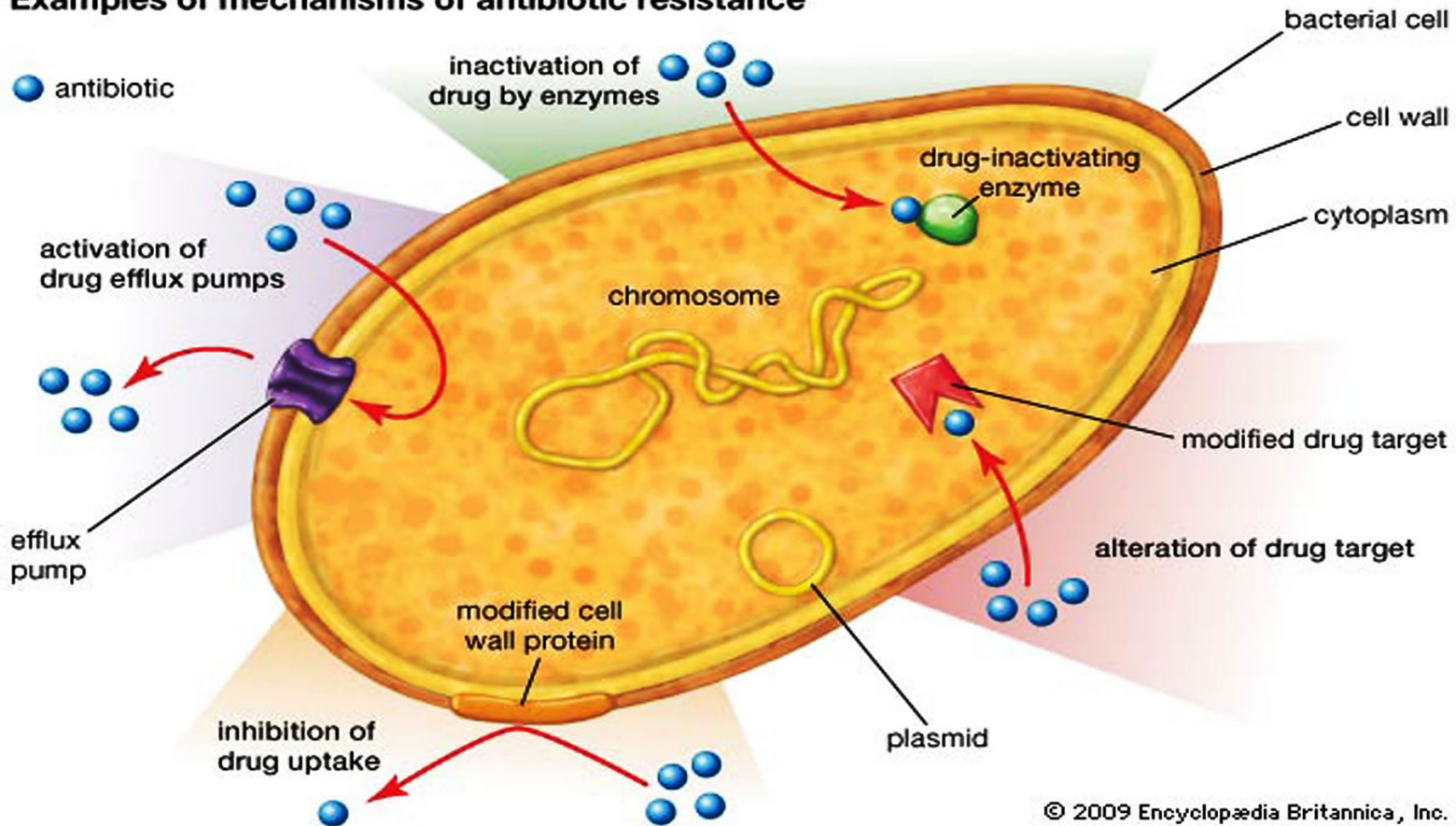
Mechanismy rezistence I

- Mikrob **zabrání vniknutí** antibiotika do buňky
 - Hlavně u G- bakterií
- Mikrob **aktivně vypuzuje** ATB z buňky
- Mikrob **změní cílový receptor** nebo nabídne antibiotiku falešný receptor
- Mikrob změnil **metabolickou dráhu** – pokud ATB blokuje důležitou metabolickou dráhu - použije alternativní (méně výkonnou, dostačující k přežití)
- Mikrob **enzymaticky štěpí antibiotikum** (například betalaktamázy štěpí betalaktamová antibiotika)
- *Stále se nacházejí nové mechanismy...*

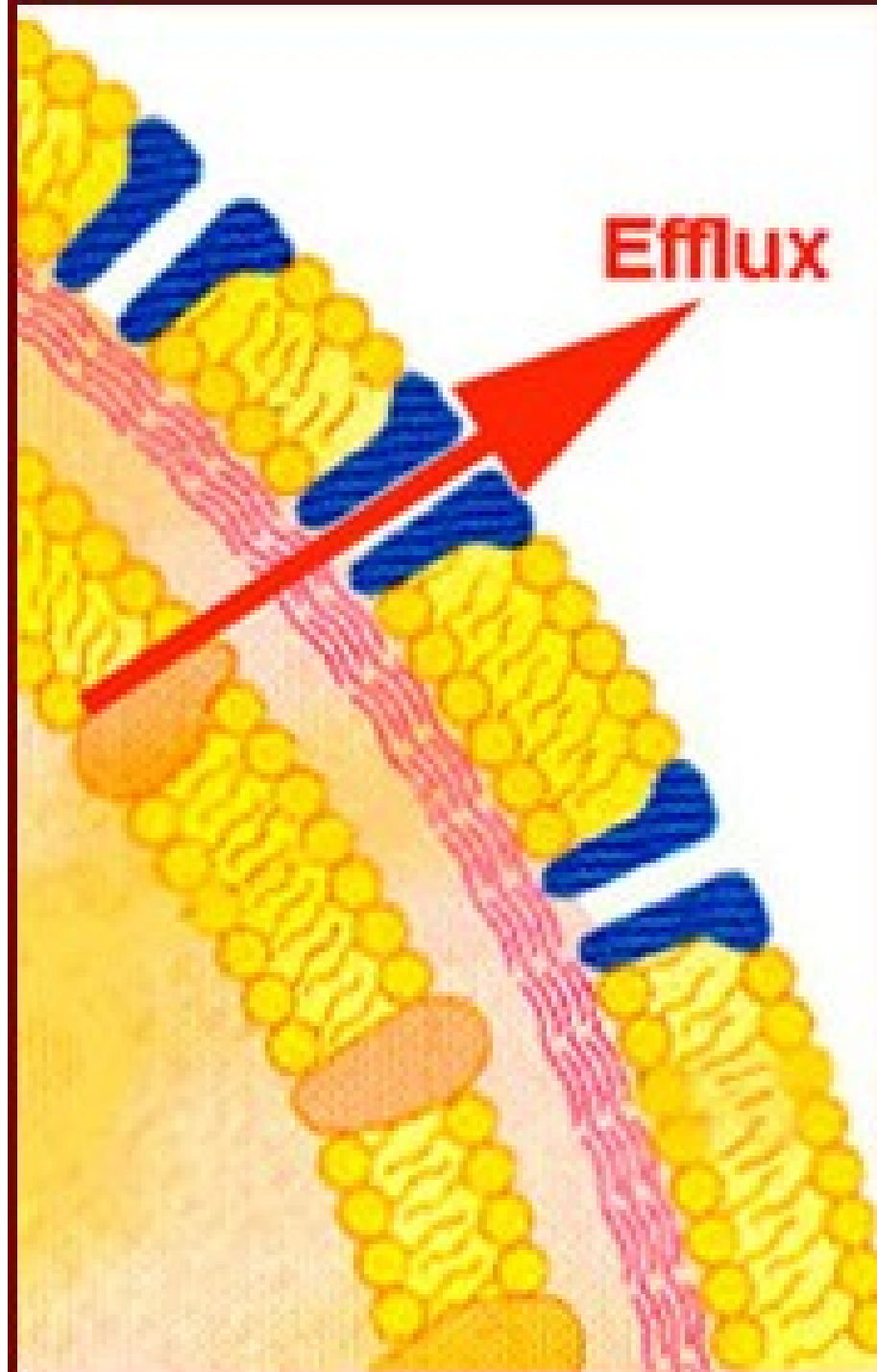
Mechanismy rezistence II: vzájemné rozdíly mezi nimi

- Některé rezistence jsou kódovány **chromozomálně**
- Jiné naopak **plasmidově**, přičemž plasmidy mohou být předávány vnitro- i mezidruhově
- Některé jsou typu „**bud' – anebo**“, čili bud' fungují nebo nefungují, a pokud nefungují, tak zvýšení dávky nepomůže
- U jiných se dá rezistence překonat **zvýšením dávky antibiotika** (hlavně u aminoglykosidů nebo fluorovaných chinolonů)
- U druhé skupiny bývá obtížné genotypové určení

Examples of mechanisms of antibiotic resistance

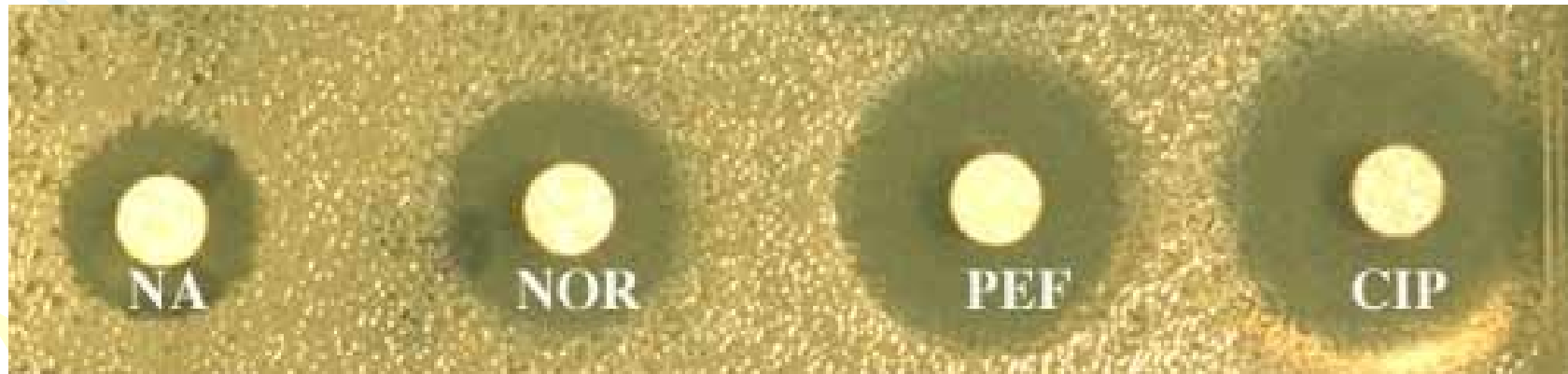


Eflux (aktivní
vypuzení ven)



Snížená citlivost

Silnější chinolon (ciprofloxacin) je ještě účinný, slabší (třeba norfloxacin) už ne. Ale i při použití toho silnějšího je nutná opatrnost!



Mechanismy rezistence u betalaktamových antibiotik

Betalaktamová antibiotika se používají nejvíc, proto si je rozebereme podrobněji

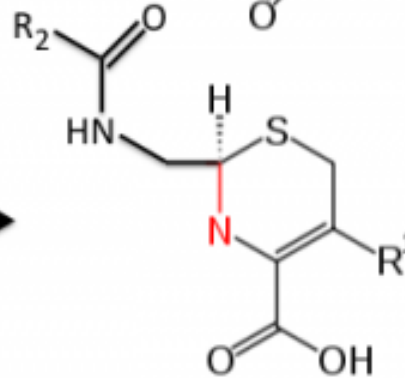
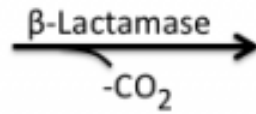
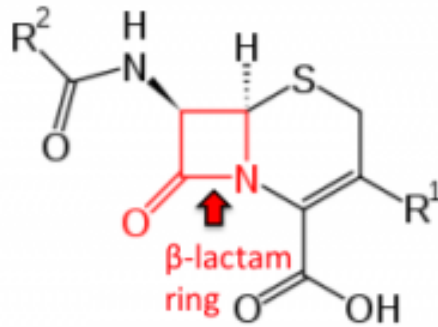
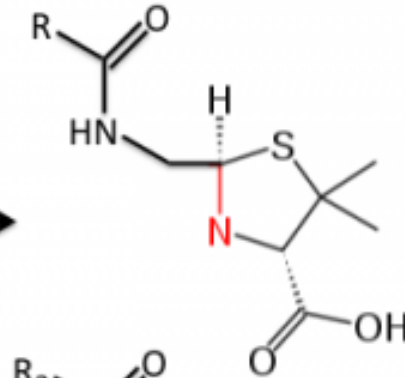
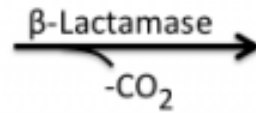
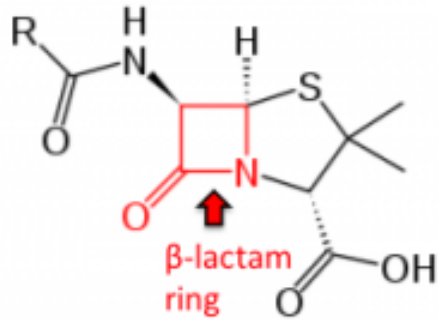
- Změna **penicilin-vázajících proteinů** (penicilin binding proteins, PBP), např. u MRSA
- Produkce **betalaktamáz**, například:
 - Stafylokokové penicilinázy
 - Penicilinázy enterobakterií
 - Cefalosporinázy různých mikrobů
 - Širokospektré betalaktamázy
- Snížená **propustnost membrány**



Betalaktamázy

- Existuje jich **různé typy**, mohou být účinné proti všem či většině betalaktamových ATB či jen proti některým z nich
- Mohou být kódovány **chromozomálně** i **plasmidově**
- Principem je vždy **rozštěpení betalaktamového kruhu**

Penicillin



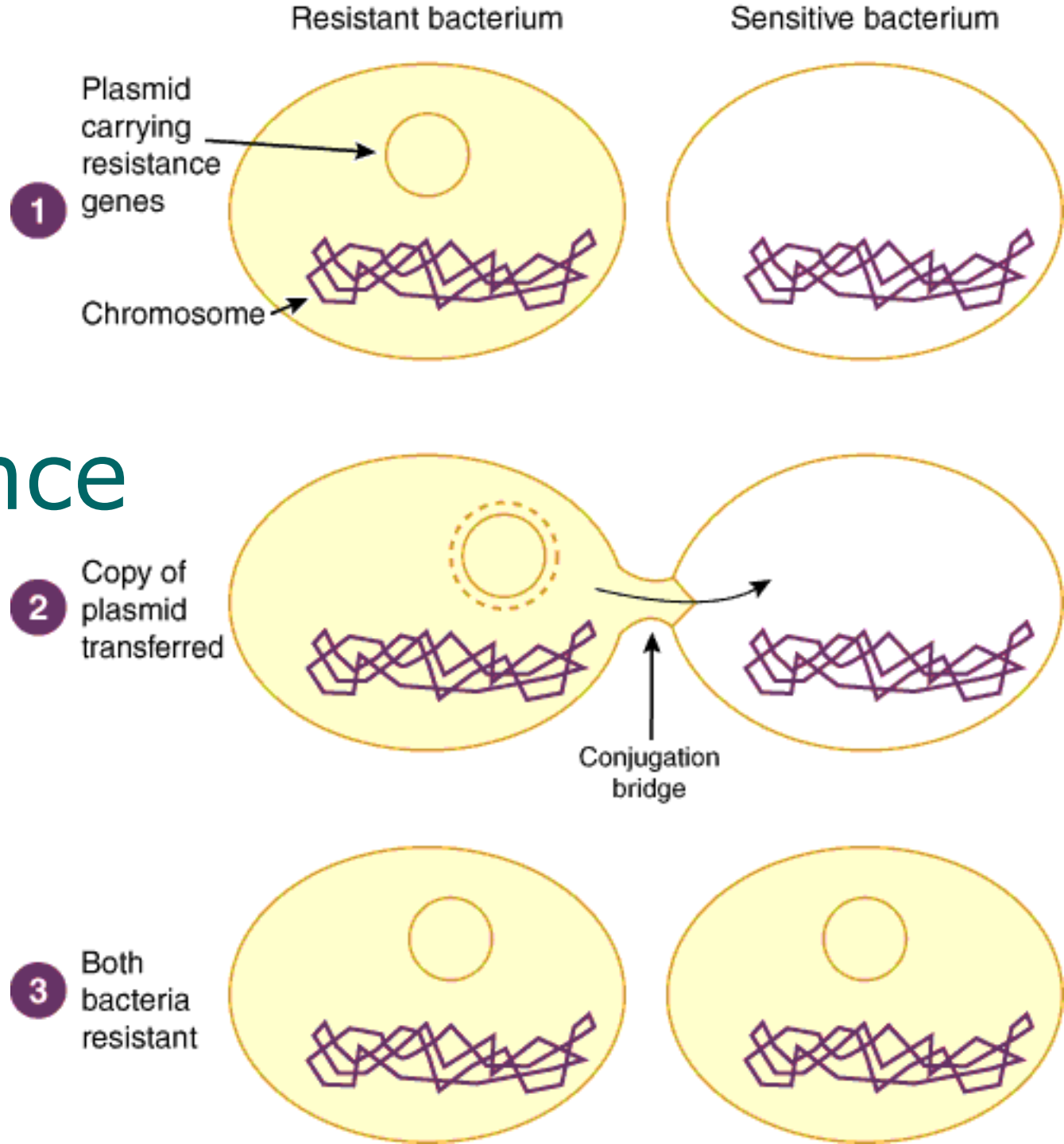
Cephalosporin

inactive metabolites

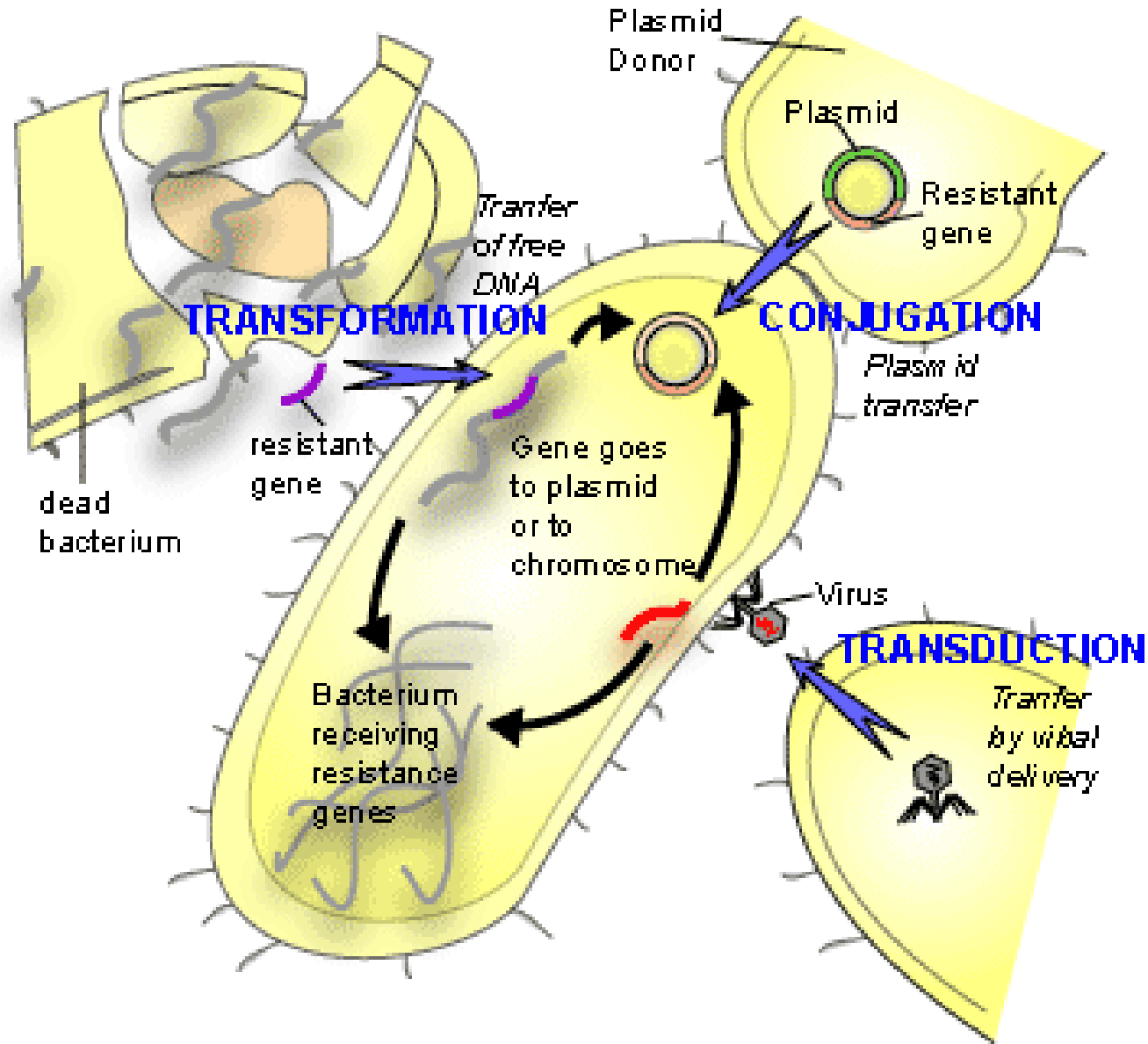
Resistance – shrnutí

- je celá řada **mechanismů rezistence**, a celá řada **možností genetického kódování**
- Tudíž nelze ke všem rezistencím přistupovat stejně:
 - Některé jsou **epidemiologicky významné, jiné ne.**
 - Některé se týkají jen **jednoho antibiotika, jiné celé skupiny či několika skupin**
 - Některé lze překonat **zvýšeným dávkováním antibiotika** (jde spíše o kvantitativní posun, „horší účinnost“ – časté např. u aminoglykosidů)
 - Jinde jde o rezistenci **„bud’ anebo“**. Pokud je, nelze ji překonat ani mnohonásobkem normální dávky

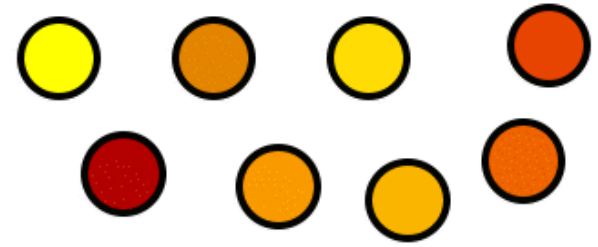
Přenos resistance



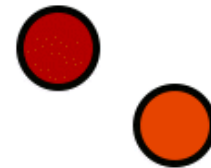
Přenos genů pro rezistenci různými způsoby



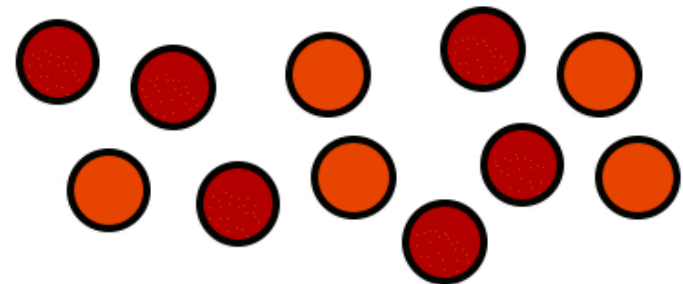
Selekce rezistentních kmenů



Before selection



Directly after selection



Final population





Další důvod *in vitro* neúčinnosti: Bakterie v biofilmu

- Neúčinnost antibiotik zde může být způsobena
 - Nábojem usazených buněk
 - Sníženým množením bakterií
 - Mechanismy mezibuněčné signalizace (quorum sensing)
 - Vlivem imunitní odpovědi hostitele
 - Různé další

Řešení

- Myslet na reálnou skutečnost, že bakterie nežijí jen v planktonické formě, ale i ve formě biofilmu (zejména u některých typů infekcí)
- Využívat kombinací antibiotik
- Vedle MIC vyšetřovat i MBIC/MBEC, a to nejen na jednotlivá ATB, ale i na kombinace
- Využívat jinou léčbu než pomocí antibiotik (výměna katetru, lokální léčba a podobně)

Epidemiologicky závažné kmeny (MRSA aj.)

- Častí původci nozokomiálních nákaz
- Komplikace hospitalizace, komplikace operací, zhoršení zdravotního stavu, úmrtí hospitalizovaných
- Obrovské náklady na léčbu
- Medializace problematiky, často s následkem paniky, která není konstruktivní

Figurují i v politickém boji →

Under Mr Blair, there have been
5,000
deaths
every year from dirty hospitals.

Imagine five more years of it.

Last year, a lot of people caught MRSA from dirty hospitals in and around London. People go to hospital to get better, not to get sicker. And it's not just London. It's all over the country. In fact, more than 100,000 people in Britain had more than one MRSA infection last year. And the Conservative Government are working to make sure that every hospital in the country is clean and safe. A Conservative Government will ensure that the NHS is run properly, so that people who go to hospital are getting better, not sicker. You'll see the difference in our hospitals. For your own sake, vote Conservative. <http://www.conservatives.com/1999/html>

ARE YOU THINKING WHAT WE'RE THINKING?
VOTE CONSERVATIVE

Medializace postihla zejména MRSA

Inquiry after scientists claim hundreds of animals have been infected

By **Beth Hale**

MINISTERS have launched an inquiry into the spread of MRSA to animals following reports of a sharp rise in the number of pets infected.

The Department for Environment, Food and Rural Affairs has set up a committee to investigate the extent to which the deadly superbug has infiltrated vets' surgeries.

There are fears that the antibiotic-resistant infection could be transferred between pets and their owners - or even enter the food chain if livestock are carrying the bug.

MRSA - methicillin-resistant staphylococcus aureus - is carried harmlessly by one in three humans but can prove fatal in the elderly, newborn babies and those with a weakened immune system.

About 5,000 hospital patients die from it every year.

The bug was first documented in an animal in 1999 but the extent to which it has spread is unclear.

Small-scale studies have suggested that up to 10 per cent of dogs carry MRSA and the British Veterinary Association has been reporting between ten and 12 cases a year of animals being infected.

However, scientists at an Idexx veterinary research laboratory recently alerted the Government after encountering 310 cases of MRSA in animals over the past two and a half years.

Members of the new committee will include actress Jill Moss, who has led a campaign to raise awareness of the risks of MRSA in pets after her dog Bella became the UK's first recorded canine victim of the bacteria.

Bella, a ten-year-old white samoyed, suffered blood poisoning, pneumonia and organ failure caused by MRSA after an operation a year ago on a torn liga-

chasing a squirrel near Miss Moss's home in Edgware, North-West London. Her wound became infected a week after surgery and despite a further operation, she had to be put down.

Since then, an eight-year-old alsatian called Connell is also known to have died from MRSA, along with at least one cat and several rabbits and guinea pigs.

Miss Moss, who has appeared in TV shows such as *The Bill* and *EastEnders*, said: 'I never in my wildest dreams thought Bella might contract MRSA. If it had been diagnosed earlier she might still be here.

Could you get MRSA bug from your pet?



Victim: Bella with owner Jill Moss

reluctant to admit they have a problem in their surgeries. They blame the owners but often they are operating in conditions that aren't good enough.'

Miss Moss, 34, said the committee, which will include several health professionals, will look at how to stop MRSA escalating in animals and help to establish the best advice for vets.

It is not known what, if any, danger MRSA in animals poses to humans. The veterinary association urges vets to take similar precautions to hospitals but points out there have been no recorded cases of MRSA being passed from

unlikely the bug could enter the food chain.

Doctors could discover if a patient has MRSA in two hours using a new test.

At present, it takes at least two

has been infected - a delay which can prove fatal.

Tony Blair revealed details of the pilot scheme in a letter to the family of 21-year-old James Woolcott, who contracted MRSA while in

Mediaální 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“.



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*

MRSA,
nebo
ptačí
chřipka?



"Relax – MRSA will get you before the Asian Flu"

Meticilin rezistentní stafylokoky (MRSA)



Historie MRSA

- **Původně** byly i stafylokoky **citlivé na penicilin**, brzy však získaly rezistenci betalaktamázového typu
- **Meticilin poprvé použit 1960**, o něco později byl použit příbuzný oxacilin (z různých důvodů ho používáme raději než původní meticilin)
- První **epidemický výskyt MRSA** zaznamenán roku 1963, tehdy byl ovšem podíl MRSA 0,4 %. V roce 1973 to již bylo 10 % a 2004 43 % (z literárních údajů, pravděpodobně situace v USA – neuvedeno)
- Podkladem je změna struktury membránových bílkovin – „penicillin binding proteins“



MRSA jako medicínský problém

- Stárnutí populace
- Používání léčby ovlivňující imunitu
- Používání nitrožilních katetrů a nitrotělních implantátů
- Používání (a nadužívání antibiotik)

To vše jsou určující faktory, které ovlivňují riziko výskytu (nejen) MRSA

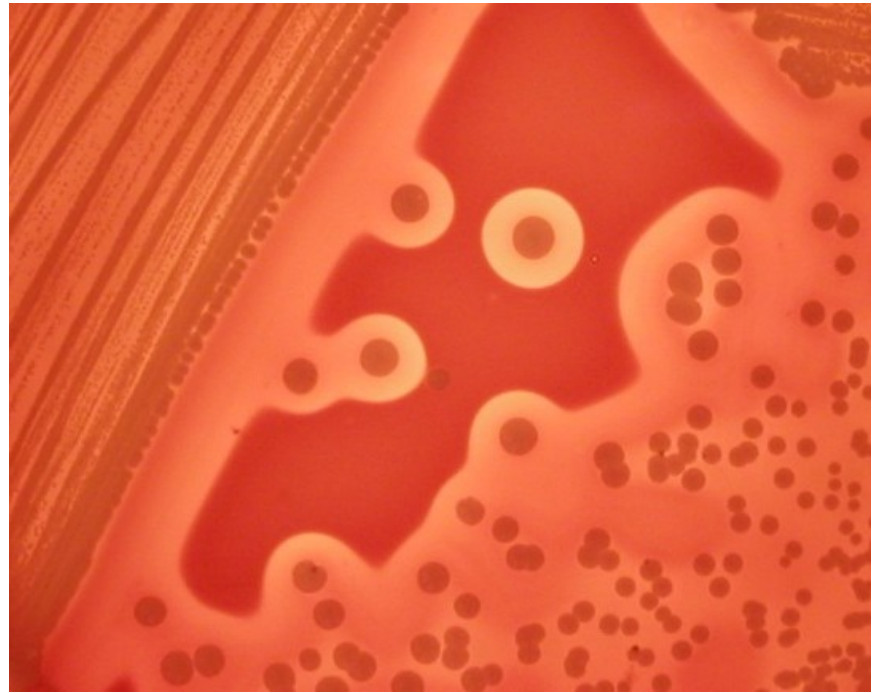
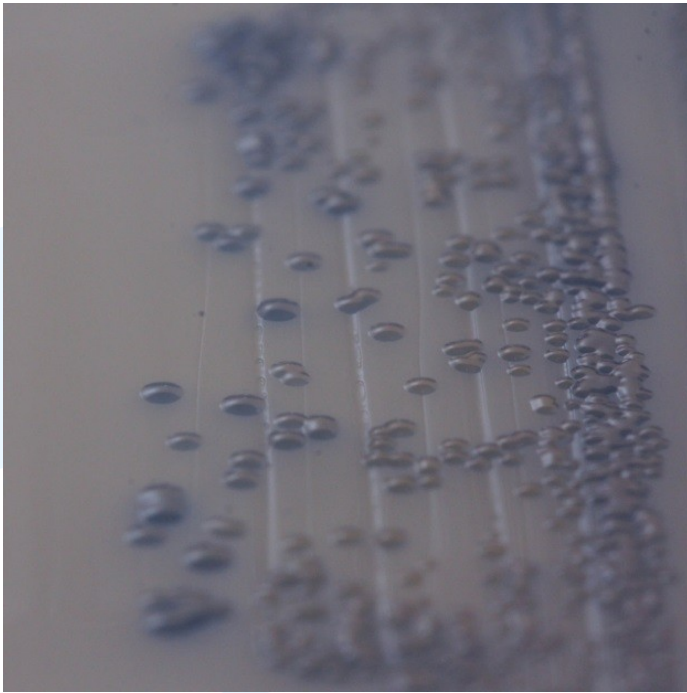
MRSA není virulentnější („zlejší“) než jiný kmen druhu *S. aureus*

- Oproti vžité představě je potřeba si uvědomit, že z hlediska schopnosti vyvolat infekci se **kmeny MRSA chovají úplně stejně jako kterýkoli jiný zlatý stafylokok.**

Rezistence k oxacilinu není faktorem virulence kmene! Nejsou více, ale ani méně virulentní než jiné.



Staphylococcus aureus (MRSA)





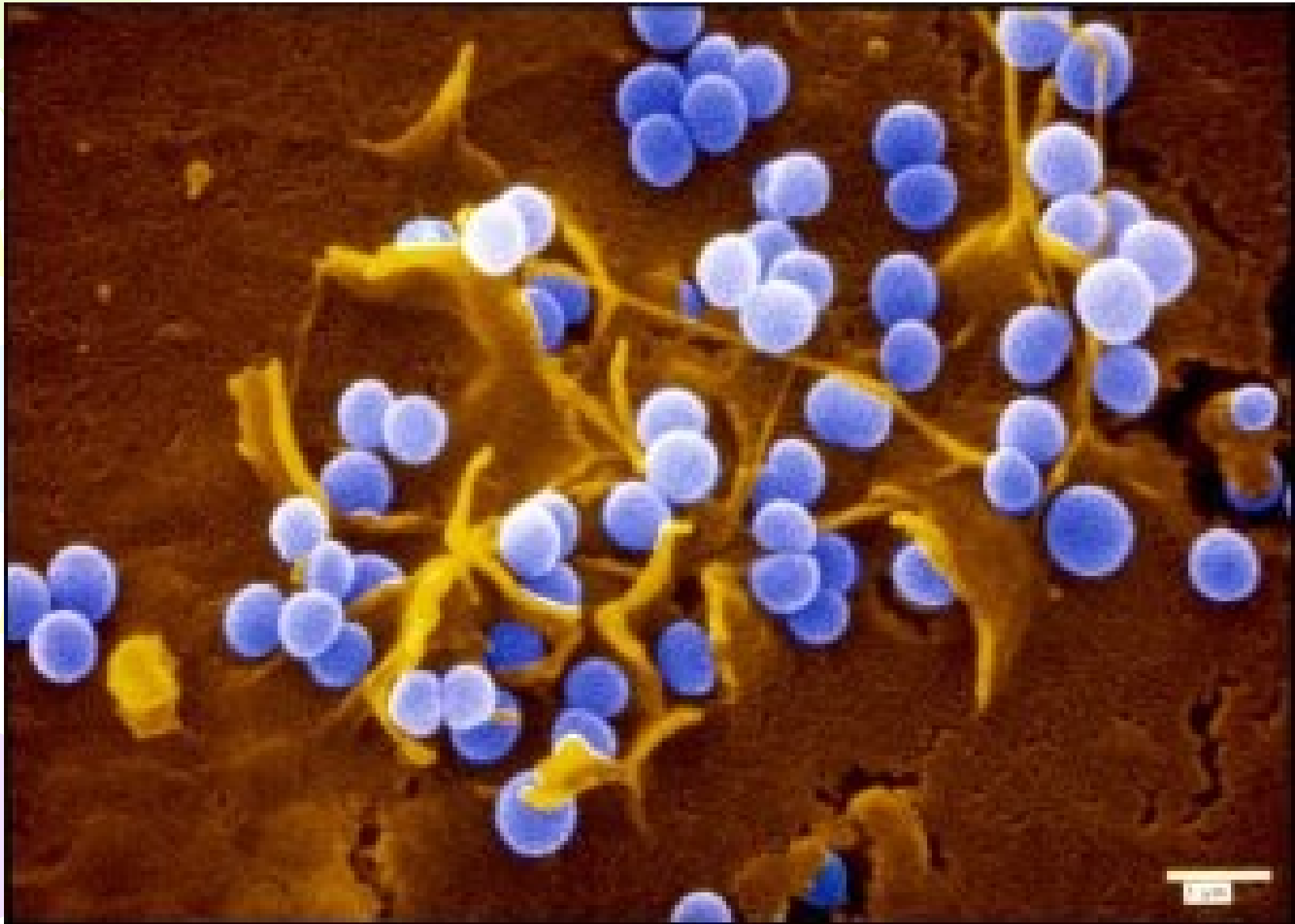
Není MRSA jako MRSA

- Mezi kmeny MRSA existují velké vzájemné rozdíly
- Existuje **populace tzv. EMRSA** – epidemických MRSA, které se vyskytují především jako nemocniční kmeny. Jsou často polyrezistentní a například rezistence k erytromycinu je u nich téměř vždy doprovázena i rezistencí k linkosamidům
- Naopak existují tzv. **komunitní kmeny MRSA**, které jsou většinou dobře postižitelné i běžnými nebetalaktamovými antibiotiky. V našich podmínkách zatím stále převažují.

Aktuální situace v Brně

- Vyskytují se **případy MRSA** ve všech nemocnicích, občas se vyskytne kmen MRSA i u ambulantního pacienta
- Naštěstí zpravidla **nedochází k významnějším epidemickým výskytům**, zejména díky obecnému povědomí o nutnosti dodržovat pravidla pro ošetřování pacientů s MRSA
- Některé kmeny jsou **dobře citlivé na jiná antibiotika**, pouze část kmenů je polyrezistentních

Zlatý stafylokok



MRSA – přístup k výskytu

- Protistafylokokové **očkování**
- Eliminace **nosního nosičství zlatého stafylokoka** (pouze u indikovaných osob, např. před chystanými operacemi)
- Opatření k redukci **infekce žilních vstupů**
- Omezení používání **dialyzačních kanyl**
- Opatření k omezení **katetrových infekcí**, zejména u pacientů s hemodialýzou a peritoneální dialýzou

Podle www.ndt-educational.org/goldsmithslide.asp

Hlášení a identifikace kmene

- Všechny suspektní kmeny MRSA musí být pečlivě ověřeny a v případě positivity se **hlásí** jednak na oddělení, jednak ústavním epidemiologům
- Součástí komunikace mikrobiologie s oddělením je konzultace vhodná a dostatečně dlouho trvající **léčby infekce** (jde-li o infekci a ne jen kolonizaci)
- V případě výskytu kmene MRSA na oddělení se přistupuje k zavedení opatření, jejichž cílem je **zamezit přenesení infekce na další pacienty**

Čím léčit?

- U komunitních kmenů MRSA lze použít i ta **nebetalaktamová antibiotika**, na která je kmen in vitro citlivý (makrolidy, tetracykliny, ko-trimoxazol)
- U polyrezistentních kmenů je nutno použít **glykopeptidová antibiotika** (vankomycin, teikoplanin). S tím také souvisí požadavek nepoužívat tato antibiotika zbytečně, aby zůstala zachována citlivost alespoň na tato antibiotika
- U rezistence na glykopeptidy, či jejich kontraindikace z důvodu stavu pacienta lze použít **linezolid** či některé z dalších nových antibiotik (např. **quinupristin/dalfopristin**)³⁴

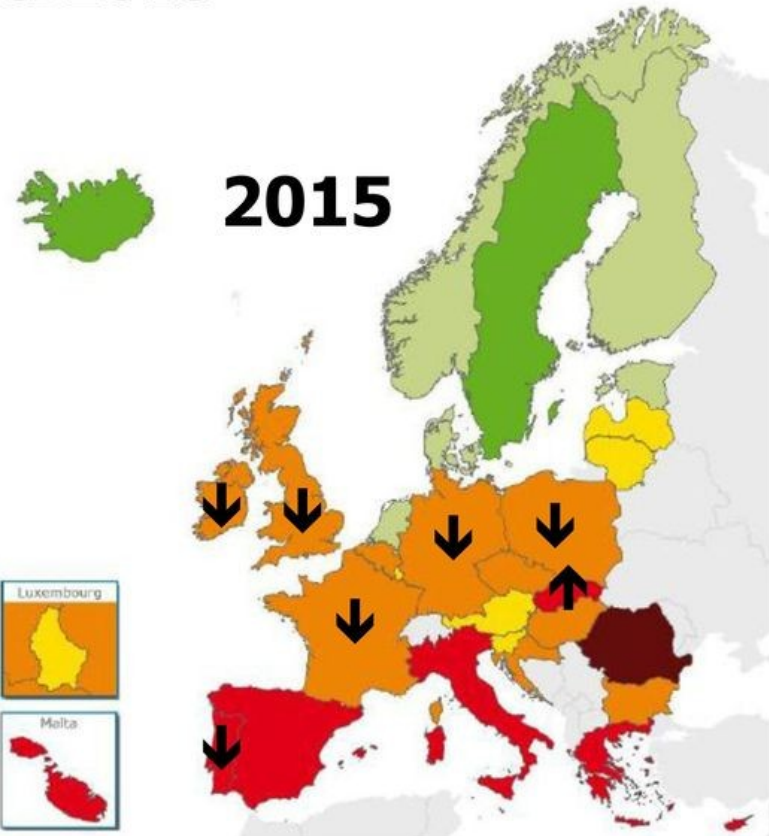
Vyšetřování na MRSA

- U indikovaných pacientů se odebírá zpravidla **výtěr z nosu a stěr z perinea (hráze)**, případně též z rány či jiného místa (tracheostomie apod.), kde lze předpokládat přítomnost MRSA
- U takovýchto pacientů se také zpravidla provádí pravidelný **screening během celé hospitalizace**
- **Indikovaní pacienti** = pacienti, kteří měli MRSA, přicházení z oddělení, kde se MRSA vyskytla, nebo přicházejí k provedení rizikové operace (pak není ani nutná „nebezpečná anamnéza“)

Vyšetřování na MRSA



Staphylococcus aureus: % of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), EU/EEA, 2012 & 2015



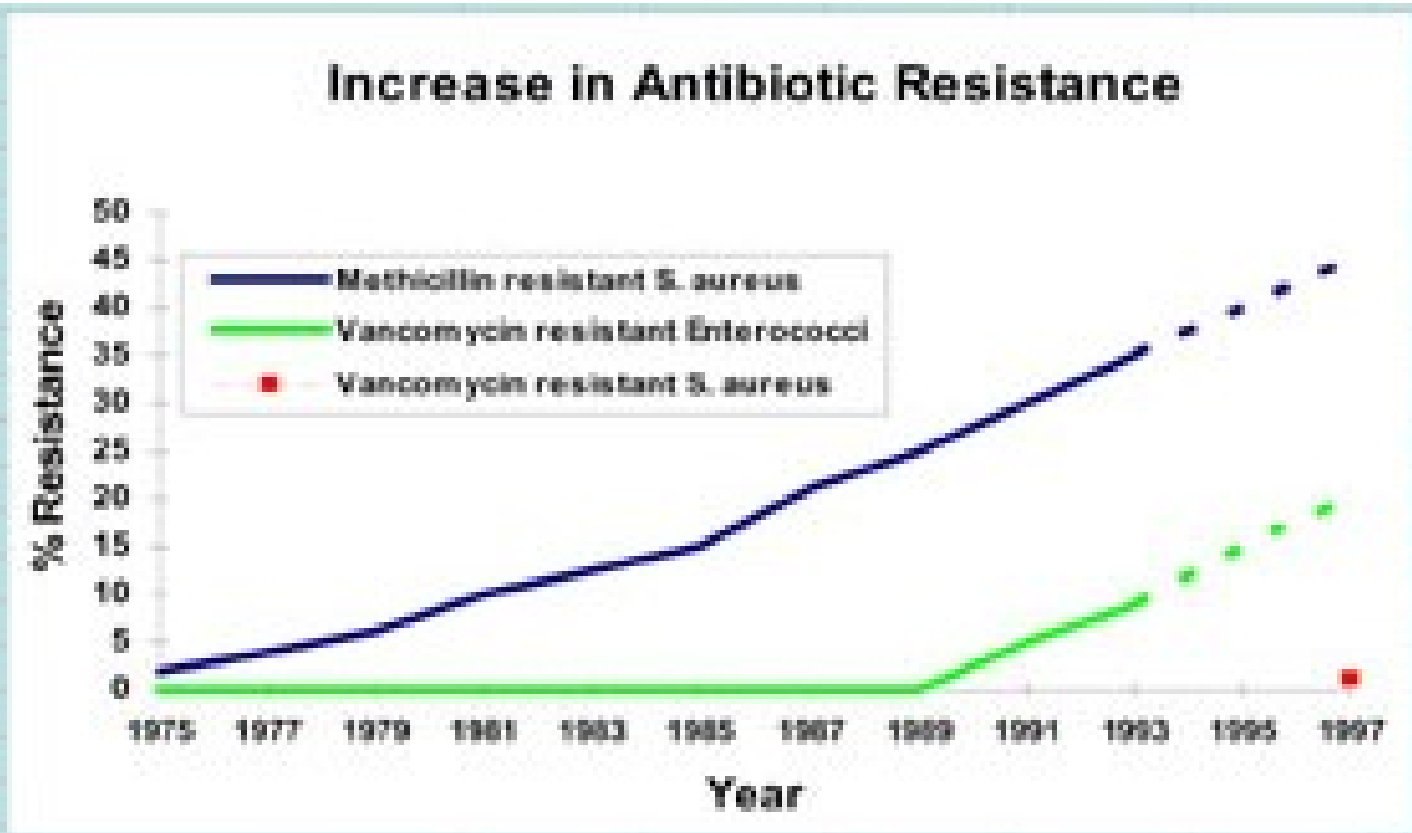
- < 1%
- 1% to <5%
- 5% to <10%
- 10% to <25%
- 25% to <50%
- ≥ 50 %
- Less than 10 isolates reported
- No data

Source: EARS-Net, 2016. The symbols ↑ and ↓ indicate a significant increasing or decreasing trend for the period 2012-2015, respectively. These trends were calculated on laboratories that consistently reported during this period.

VISA a VRSA

- Jsou to zlaté stafylokoky intermediárně rezistentní (I) nebo úplně rezistentní (R) na vankomycin, případě i teikoplanin
- Objevují se od **roku 1997**
- Zatím pouze jednotlivé případy, zejména v USA
- Geny pro rezistenci získávají zřejmě **od enterokoků**
- Nelze podcenit, i když se zatím nevyskytují
- Řešení: **ponechat glykopeptidy jako rezervní antibiotika pro indikované případy**

Od MRSA k VRE a VRSA



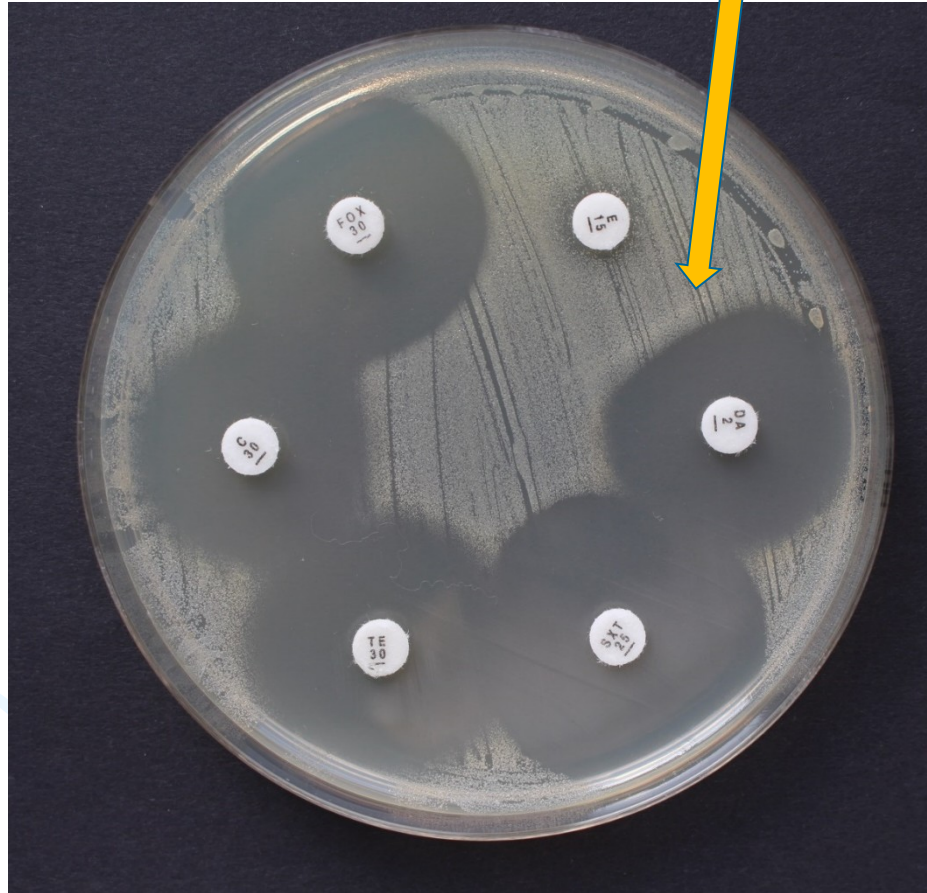
MMWR (1993) 42:30:597-599

Panillio, A.L., (1992) Infection Control and Hospital Epidemiology 13/10:582-586

Charakteristika MLS_B rezistencí

- Jde o společnou rezistenci k **makrolidům, linkosamidům a streptograminu B.**
- Týká se **stafylokoků**, ale podobné rezistence lze pozorovat také u různých druhů **streptokoků**
- Ne každý kmen rezistentní na erytromycin má tuto společnou rezistenci. Zejména komunitní kmeny zlatých stafylokoků mívají často jen izolovanou rezistenci na erytromycin
- V některých případech jde o **indukovaný typ rezistence**: erytromycin indukuje rezistenci na linkomycin či klindamycin. V tom případě by se neměl použít ani jeden z nich.

MLS_B resistance



VRE (vankomycin rezistentní enterokoky)



Enterokoky – charakteristika

- Enterokoky jsou **primárně rezistentní na řadu antibiotik** (mimo jiné všechny cefalosporiny, ale také makrolidy, linkosamidy, horší je i účinnost G-penicilinu)
- ***Enterococcus faecium*** (méně patogenní, ale více rezistentní než *E. faecalis*) je navíc **primárně rezistentní na ampicilin**
- K léčbě lze použít např. ko-trimoxazol, tetracykliny, chinolony. Glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin) jsou rezerva. Průšvih je, když ani tato rezervní antibiotika neúčinkují; **a to je právě případ VRE.**

Lékem volby je linezolid (ZYVOXID) a quinupristin/dalfopristin (SYNERCID)



www.aic.suht.edu.hk/web06/keleraococcus_faecium.htm

ESBL – širokospektré betalaktamázy

- **Betalaktamázy TEM, SHV, CTX apod.**

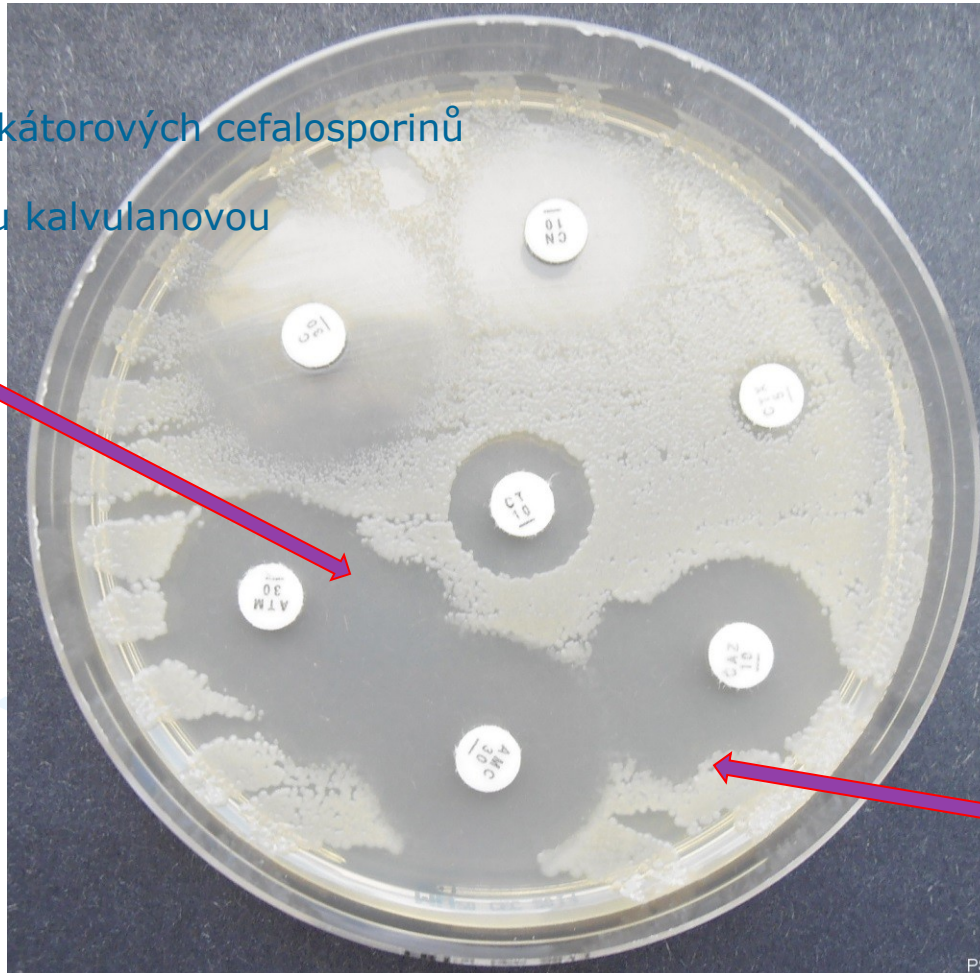
- Vyskytují se především u **enterobakterií**:
Klebsiella pneumoniae, *Escherichia coli*, ale mohou být i u nefermentujících tyčinek
- Existuje jich mnoho typů
- geny pro ně jsou uloženy v plasmidech, mutace jsou časté, vznikají stále nové varianty
- z betalaktamů zůstávají citlivé karbapenemy

- **Metalobetalaktamázy**

- Vyskytují se u **G- nefermentujících bakterií**
- štěpí i karapenemy
- zbývají citlivé monobaktamy (aztreonam)
- málokdy u enterobakterií

Širokospektré betalaktamázy (ESBL)

Deformace zón u indikátorových cefalosporinů 3. generace k disku obsahujícímu kyselinu kalvulanovou

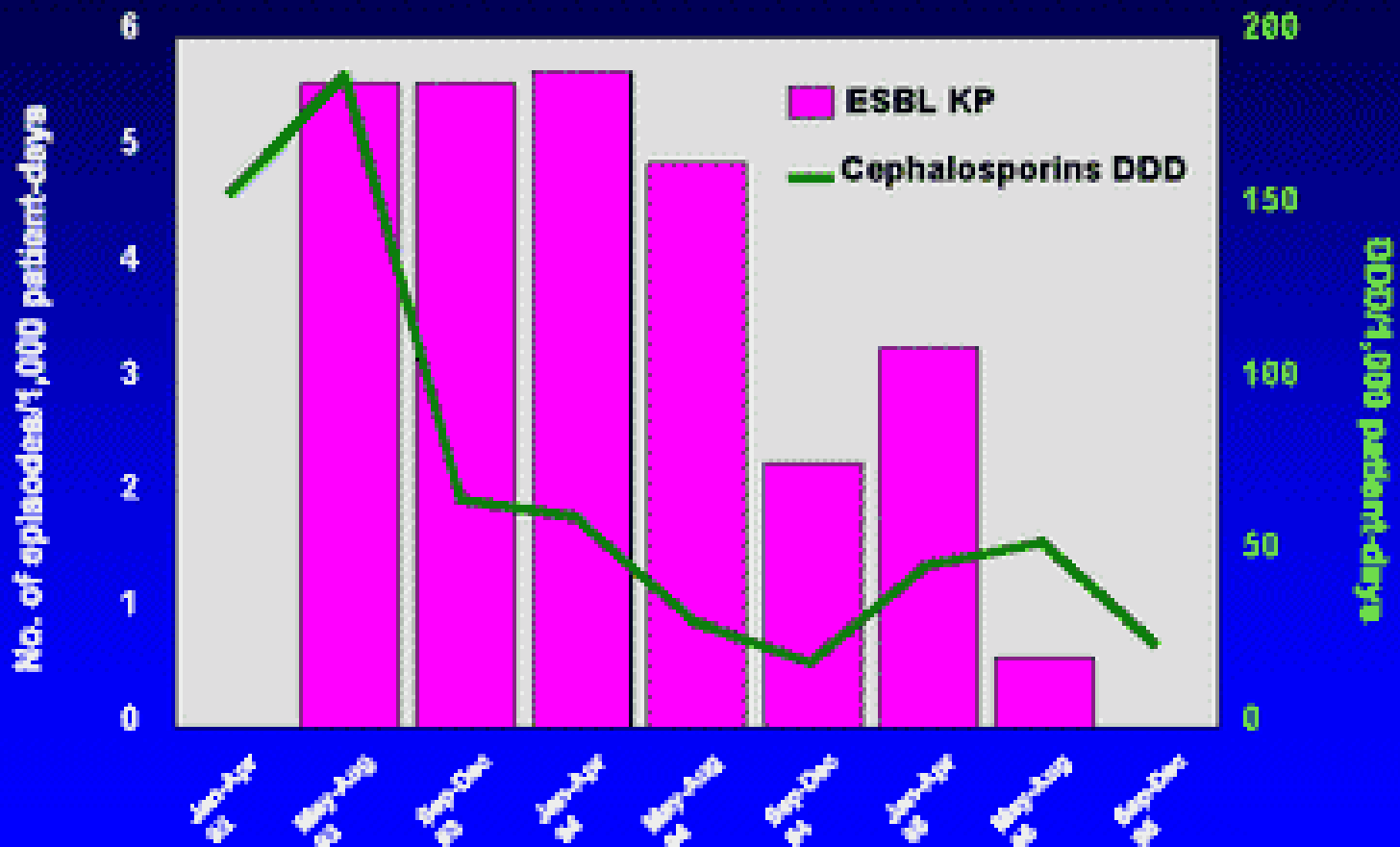


Induktory a selektory betalaktamáz

- Tvorba některých betalaktamáz může být **indukována** používáním určitého antibiotika (induktoru). Příkladem induktoru je **ko-amoxicilin**
- Nebezpečnější než induktory jsou však **selektory**: poměrně účinná antibiotika, která vyhubí citlivou část populace, a zůstanou pouze odolné, polyrezistentní kmeny. Příkladem jsou **cefalosporiny třetí generace**. Pokles jejich používání vedl ve všech nemocnicích k poklesu výskytu ESBL pozitivních kmenů.

Spotřeba cefalosporinů a ESBL

ESBL-KP Incidence Rate and Cephalosporin Use in ICUs



Aktuální situace

- V nemocnici u sv. Anny jsou bohužel **velmi běžné**. Lokálně se jejich **výskyt na určitých klinikách či odděleních daří omezit**, obecně se však stále vyskytují velmi často
- Časté na **urologii, interně, ARK** – často nozokomiální a chronické (lze se pokusit o přípravu autovakcíny)
- Před několika lety byly vzácné, poté nástup ESBL-producentních klebsiel. Nyní již i *E. coli* a řada dalších enterobakterií

Léčba

- Meropenem, imipenem, případně nebetalaktamová antibiotika (chinolony, aminoglykosidy, polypeptidy) – jsou-li na ně kmeny citlivé a nejsou-li kontraindikace z důvodu např. toxicity
- Cefalosporiny 4. generace či kombinace cefalosporinů 3. generace s inhibitory betalaktamáz se nedoporučují ani v případě, že v testu citlivosti vyjdou jako účinné
- Náklady na tuto léčbu jdou do desítek tisíců/den

Prevence

- Obdobná jako v případě MRSA – obecná opatření, vedoucí ke snížení rizika nozokomiálních nákaz
- Cílená léčba neširokospektrými antibiotiky
- Případně screening střevního nosičství (není běžné)

Betalaktamázy typu ampC

- Jsou to také širokospektré betalaktamázy, jsou ale odlišné od širokospektrých betalaktamáz typu ESBL
- Existují **konstitutivní ampC betalaktamázy**; u jejich nálezu se léčí stejně jako u ESBL, pouze je možno navíc použít i cefalosporiny IV. generace
- Pak ještě existují tzv. **inducibilní ampC betalaktamázy**, kde se rezistence objeví jen při indukci např. kyselinou klavulanovou. Do výsledku se píše „citlivé, ale při dlouhodobé léčbě může tato léčba selhat“.

Principy antibiotické politiky

- 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**

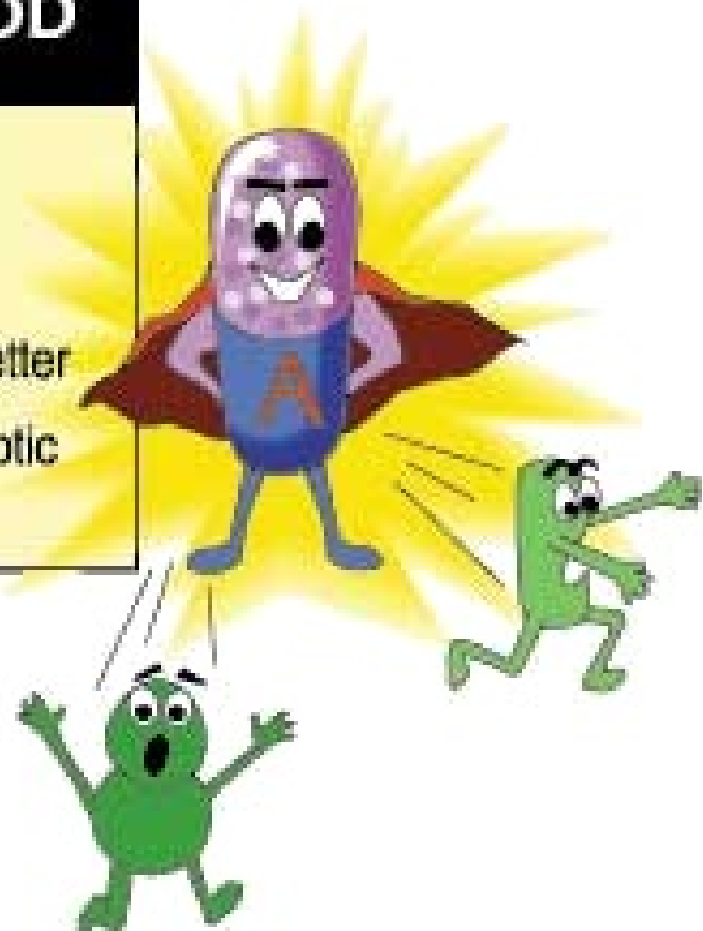
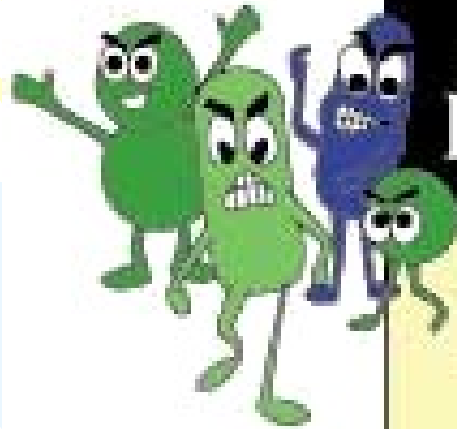
Omezení používání antibiotik

- 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

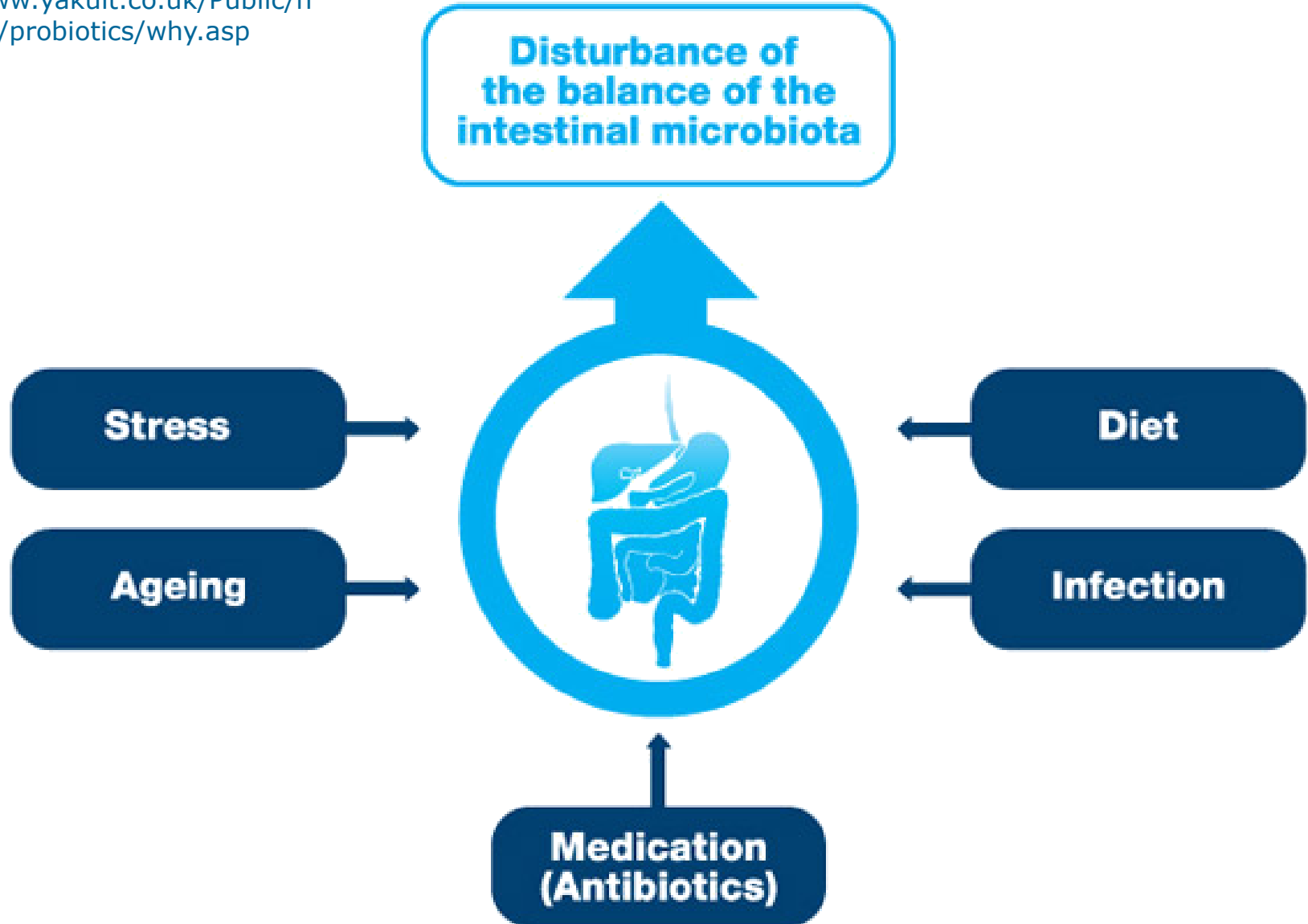
Help Your Antibiotics Do Their Job

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



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

www.yakult.co.uk/Public/hcp/probiotics/why.asp



Individualizace podání ATB

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



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.



Co s tím může dělat mikrobiologie?

- **Dlouhodobá spolupráce** zejména s lékaři v nemocnici. V ideálním případě každé podání zejména rezervního antibiotika je konzultováno s antibiotickým střediskem.
- V případě lékařů v ambulantní péči se doporučuje **selektivní sdělování citlivosti**
 - Uvedou se **ATB první, event. druhé volby**
 - Citlivost na další ATB se případně sdělí při **telefonické konzultaci**
 - Vůbec se nesděluje citlivost zjišťovaná **z diagnostických důvodů**

Význam antibiotických středisek

- Jsou zřizována **při větších mikrobiologických odděleních**
- Snaží se o **stálou spolupráci** se všemi odděleními, vytváření pravidel pro profylaxi, popř. necílenou léčbu
- Poskytují **konzultaci** v případě konkrétních pacientů
- V případě tzv. **vázaných antibiotik** potvrzují jejich předepsání (dnes elektronický systém + telefon)

Formálně vzato, nepovolují možnost předepsat atb, ale jeho úhradu pojišťovnou – riziko

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 mívají (levná) generika

Problém je ale často to, že je nechce nikdo vyrábět. Navíc už bohužel v některých případech toto pravidlo přestává platit – u některých nevhodných preparátů vypršela patentová ochrana, takže jsou dnes levné.⁶¹

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**. To je nyní přinejmenším v EU **zakázáno**
- Připouští se tedy **jen terapeutické 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



<http://www.time.com/time/covers/1101020121/antibiotics.html> (autor Roberto Parada)

Antivirotika (virostatika)

- Používají se jen u **závažných virových infekcí**, běžné se léčí jen příznaky
- U velkého množství virů ani vhodná léčba **neexistuje**
- V praxi se zatím **nepoužívá laboratorní 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 v první fázi** (typicky u oparů)

Terapie virových nemocí

1. preventivní zákrok – očkování
(atenuované viry - polio, usmrcené viry - vzteklna, rekombinantně získané povrchové antigeny virů – HBV)
2. u většiny virových infekcí **symptomatická léčba**
3. podání léčiv s přímým protivirovým účinkem - **antivirotika**
 - obtížná zvláště u imunosuprimovaných pacientů

Antivirotika – úskalí léčby

- Replikace viru je závislá na metabolismu hostitelské buňky - zásah do množení viru poškozuje i normální funkce hostitelské buňky
- Rychlý vznik rezistence, hlavně u RNA virů (více mutací v průběhu replikace)
- Latentní infekce – virus se nereplikuje
- Neovlivní imunopatologické děje, které s virovou infekcí souvisí

Obecné principy fungování antivirotik

- 1. inhibice adsorpce virů na vnímavou buňku
 - 2. zábrana **uvolnění virové nukleové kyseliny**
 - Amantadin, Rimantadin - terapie chřipky A
 - 3. syntéza virové DNA/RNA
 - Acyklovir (HSV), zidovudin (HIV), ribavirin (HCV)
 - Syntéza virových bílkovin
 - Interferony
 - Sestavení
 - inhibitory proteázy (ritonavir – HIV)
 - Uvolnění
-
- Většina antivirových preparátů má více či méně závažné nežádoucí vedlejší účinky.
 - Ty se projeví zejména při dlouhodobé terapii HIV infekce. Kombinace virostatik různého typu a jejich střídání.



Antivirotika

- V léčbě infekcí vyvolaných:
 - herpetickými viry
 - viry chřipky
 - chronické hepatitidy B a C
 - virem HIV

Přehled antivirotik (kromě antiretrovirotik)

Jen pro ilustraci, to se nemusíte všechno učit 😊

HSV (1 a 2), VZV	acyklovir	p. o., i. v., lokálně
HSV, VZV, EBV	valacyklovir	p. o.
CMV	valagancyklovir	p. o.
HSV1, HSV2	trifuridin	p. o.
CMV, HBV, HSV	gancyklovir	i. v.
RSV, chřipka a jiné	foskarnet	i. v.
chřipka A	Amantadin, oselatmivir	i. v., p. o., aerosol
hepatitida B	Adefovir, lamivudin	p. o.
HPV	podofylotoxin	lokálně
HPV, VZV, HBV	interferony	i. v.

Antivirotika proti herpesvirům

- Herpes simplex (HSV), virus varicella zoster (VZV) a cytomegalovirus (CMV)
 - **místní i celková**
 - **proti replikaci virů**
 - Acyklovir se v různých formách používá na prostý opar; pro léčbu pásového oparu (VZV) je u něj **doporučeno použít injekční formu**
 - Další preparáty:
 - **Gancyklovir** (základní antivirotikum proti CMV) poměrně toxický
 - **Valgancyklovir** – perorální (CMV)
 - **Valacyklovir, famcyklovir**(HSV 1 a 2, VZV)
 - **Cidofovir, foskarnet (hlavně CMV)** Jsou účinnější, ale bohužel i toxičtější než acyklovir.

Prostý opar léčba

Shora:
famcyklovir,
valacyklovir,
acyklovir



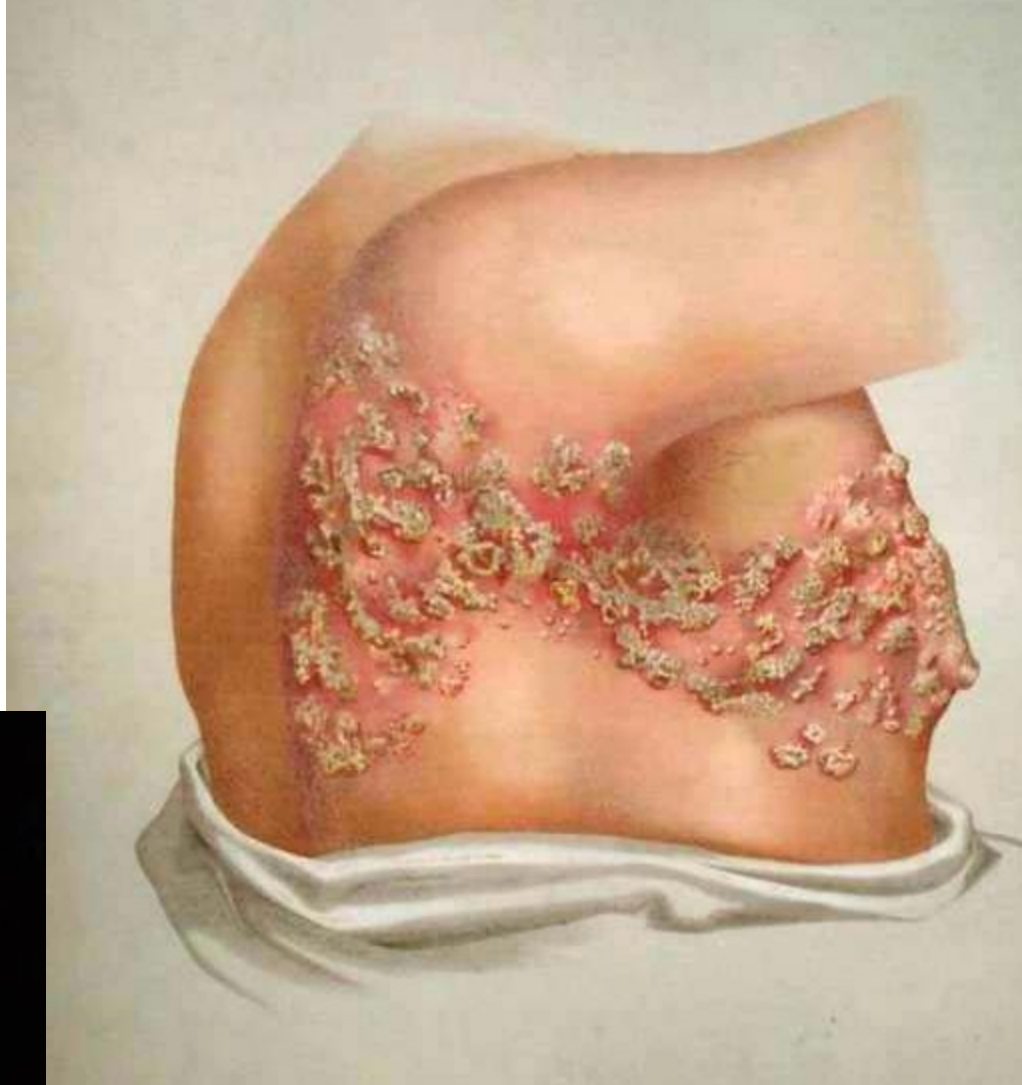
opt.pacificu.edu/ce/catalog/14382-AS/Herpes.html





Pásový opar

www.aafp.org/afp/20000415/2437.html.



hebra.dermis.net/content/e404/e456/index_ger.html

Antivirotika proti chřipce

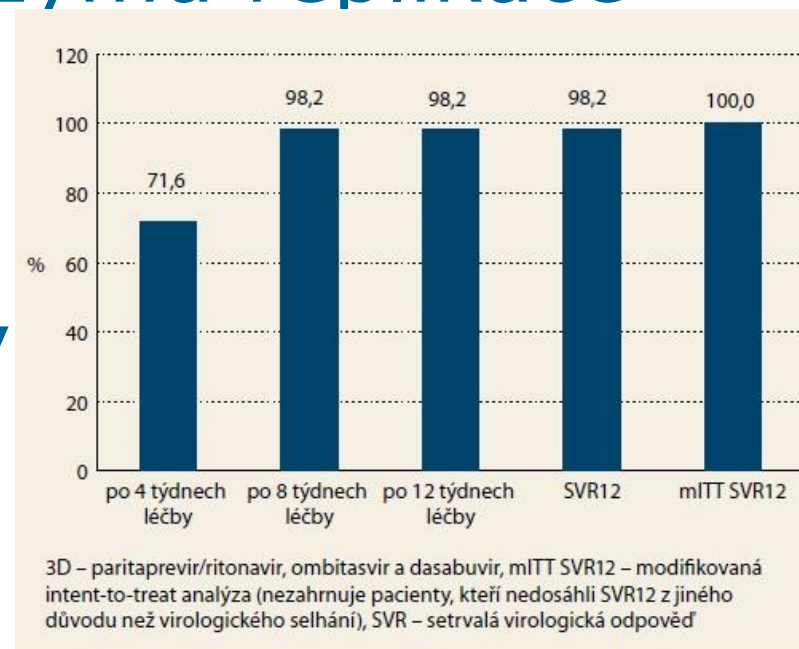
- Používají se **u oslabených osob**
- **Těžce probíhající chřipka**
- Na rozdíl od očkování je **nelze použít k primární prevenci (zdravých osob)**, některé však lze použít k **profylaxi** (*= u osob, které už se možná nakazily, ale ještě ne onemocněly*)
- Starší: **amantadin** a **rimantadin**, ztrácejí účinnost (proti klasické chřipce). Brání **průniku a začlenění viru do buňky**
- **Oseltamivir** (TAMIFLU) a **zanamivir** (RELENZA) jsou modernější a účinnější preparáty, k použití i proti novým kmenům chřipkového viru. Jsou to **inhibitory neuraminidázy** - **virus nemůže vstoupit do buňky ani se z ní uvolnit**

Antivirotika k léčbě hepatitidy B

- U chronických forem
- Dlouhodobá terapie, možný vznik rezistence, kombinace s interferonem
- Lamivudin, adefovir, tenofovir – hepatitida B
- Pegylovaný interferon α (obsahuje polyethylenglykol) – zvyšuje přirozenou imunitní reakci \longrightarrow omezení replikace viru
- Ribavirin – hepatitida C

Antivirotika k léčbě hepatitidy C

- Pegylovaný interferon + Ribavirin
- Od r. 2011 nové preparáty k léčbě
- Inhibují některý z enzymů replikace viru – nejčastěji virovou proteázu
 - (Sofosbuvir, simprevir,
- Velmi dobré výsledky léčby asi 96 %



<http://www.csgh.info/cs/intro>

Graf 1. Účinnost 3D léčby.

Graph 1. Efficacy of 3D treatment.

Antiretrovirotika (léky na HIV)

- Dosud nenalezeno 100% účinné antivirotikum, daří se ale výrazně prodloužit dobu života s AIDS a také zabránit přenosu na plod
- Na vývoji antiretrovirotik se podílel i známý **český vědec prof. Holý**
- Neustále přibývají nové preparáty
- Problémem je ovšem také **dostat vhodnou léčbu do oblastí, které jsou HIV infekcí nejvíce** zasažené (Afrika)
- Pokud se dodají do těchto oblastí léky pod cenou, hrozí jejich nelegální reexport do Evropy a USA
- **řešení přidružených oportunních infekcí apod.**

Antiretrovirotika (léky na HIV)

- Zasahují funkci enzymů HIV
 - Inhibitory reverzní transkriptázy
 - Inhibitory proteinázy
 - Inhibitory integrázy
 - Inhibitory fúze
 - Inhibitory vstupu

Replikace viru HIV

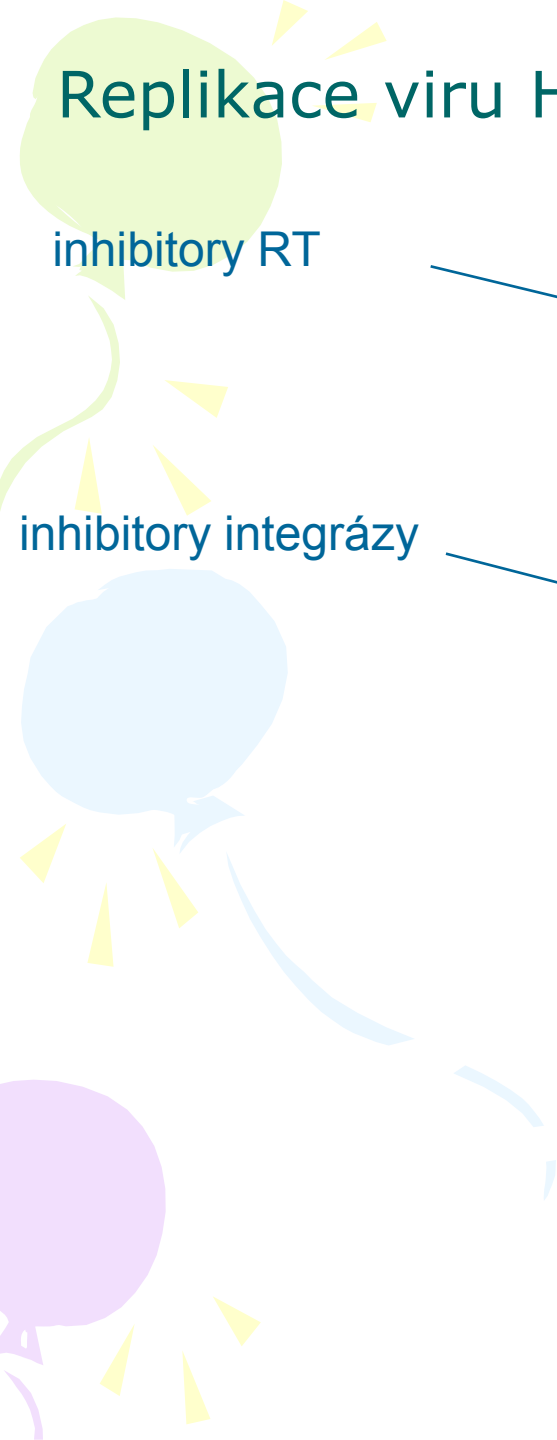
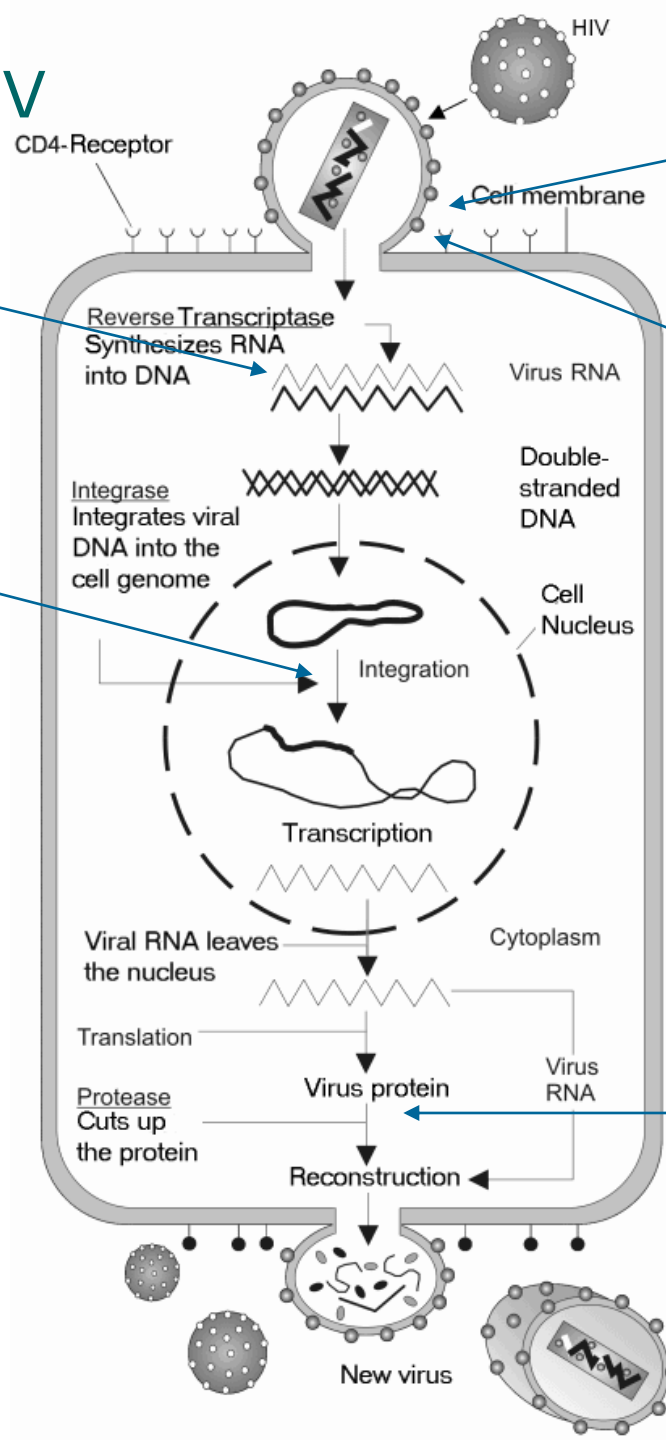
inhibitory RT

inhibitory vstupu

inhibitory fúze

inhibitory integrázy

proteázové inhibitory



Virus HIV - antiretrovirotika

- Infekci nelze vyléčit
- První přípravek zidovudin v r. 1987 (schválený pro léčbu)
- Antiretrovirotika – dle místa zásahu do replikačního cyklu viru
- Inhibitory reverzní transkriptázy
 - Nukleosidové (NRTI)– falešné substráty
 - Nenukleosidové (NNRTI)– váží se na RT mimo její aktivní centrum a mění její prostorovou konfiguraci

Virus HIV - antiretrovirotika

- Inhibitory proteinázy (PI) – rozstříhá dlouhé bílkovinné řetězce na jednotlivé bílkoviny s funkcí enzymatickou - RT, integráza a strukturální, blokuje dozrávání virionu
- Inhibitory integrázy - blokuje integraci virové DNA do buněčného genomu
- Inhibitory fúze - blokuje splynutí buněčné a virové membrány (gp41)
- Inhibitory vstupu – blokuje na buněčný koreceptor CCR5

NRTI – analogy bazí

- Adefovir - adeninu (prof. A. Holý)
- Nukleotidové
- Tenofovir (prof. A. Holý)

Léčba HIV

- Kombinovaná antiretrovirová terapie (cART)
- Snížení virové nálože → zvýšení CD4+ lymfocytů
- Snížení výskytu oportunních infekcí a nádorů
- Alespoň 3 přípravky ze dvou různých skupin dva nukleosidové inhibitory RT a jeden inhibitor proteázy



Léčba HIV

- Četné nežádoucí účinky
- Bolesti hlavy, gastrointestinální obtíže, průjmy
- Pankreatitida, postižení jater, ledvin
- Exantémy
- Nutnost dodržování pravidelné léčby
- Proměnlivost HIV vede k rychlému vzniku rezistentních kmenů

Léčba HIV

- Nutnost dodržování pravidelné léčby
- Proměnlivost HIV vede k rychlému vzniku rezistentních kmenů
- Kombinované preparáty
 - Combivir - zidovudin+lamivudin
 - Trizivir - zidovudin+lamivudin+abacavir
 - Kivexa - abacavir+lamivudin
 - Truvada - tenofovir+emtricitabin (prof. Holý)



Antimykotika



- Antimykotika jsou **léky na houby**.
- **Podle léčebného dosahu**
 - **Lokální antimykotika** se používají u nekomplikovaných kožních a slizničních mykotických infekcí
 - **Systemová antimykotika** je nutná při závažnějších mykózách, ale někdy i u těch střevních a slizničních (odstranění kvasinek ze střeva)
- Je potřeba léčit skutečné mykózy, nikoli náhodné nálezy kvasinek či plísní
- Velmi důležité je zjistit, **PROČ k mykóze došlo** (Imunodeficit? Léčba bakteriálních infekcí antibiotiky? Diabetes?) a léčit především případnou základní chorobu



Antimykotika

- Mechanismus účinku vychází z odlišností houbové a lidské buňky
- obtížné
 - Polyeny, azoly a allylaminy poškozují buněčnou membránu mikromycet
 - Echinokandiny a pneumokandiny inhibují syntézu buněčné stěny
 - Antimetabolity blokuji proteosyntézu

Polyenová antimykotika: amfotericin B

- Amfotericin B je účinné širokospektré, velmi toxické (nefrotoxické) antimykotikum
 - ovlivňuje prostupnost buněčné membrány (interaguje s ergosterolem)
 - nepůsobí příliš na tzv. dermatofyty (kožní vláknité houby), ale na kvasinky má dobrou účinnost i při rezistenci na jiná antimykotika
 - méně toxická je forma amfotericinu B vázaná na lipidový nosič
 - léčba systémových a orgánových mykóz

Polyenová antimykotika: ostatní

- **Nystatin** účinkuje zejména na kandidy a používá se s výhodou k eliminaci střevního rezervoáru kandidové infekce
- **Natamycin** má podobné zaměření. Při použití vaginálních globulí se projevuje jeho současný antitrichomonádový efekt
 - ani tyto preparáty neúčinkují na dermatofyty
 - léčba lokálních slizničních a kožních mykóz

Azolová antimykotika

- Lokálně i celkově podávané preparáty, na rozdíl od většiny jiných se používají i perorálně
- Mechanismus účinku: Inhibice syntézy ergosterolu v cytoplazmatické membráně
- Minimální nežádoucí účinky
- Hodí se k léčbě kožních a slizničních, nikoli však systémových mykóz
- Imidazoly
 - ketokonazol (Nizoral)

Kvasinkové infekce

Triazolová antimykotika

- Jsou účinnější než imidazoly
- Lze je použít i k léčbě systémových mykóz
- Patří sem itrakonazol, flukonazol a nový vorikonazol
- **Flukonazol** (diflukan, mycomax)
 - je dobře snášen a je účinný, avšak *Candida crusei* a *C. glabrata* je rezistentní
- **Itrakonazol** je lékem volby u bronchopulmonární aspergilózy, dermatofyta (systémová pulsní terapie), kandidy. Používá se perorálně.
- **Vorikonazol (VFEND)**
 - širokospektrý kandidy, kryptokoky, vláknité mikromycety

Antimetabolity - analoga nukleotidů

- **Flucytosin** (5-fluorocytosin) se v buňce houby mění na cytostatikum, kdežto člověk ho příliš nemetabolizuje
- Nedoporučuje se podávat ho v monoterapii – kombinuje se s amfotericinem B.
- U dětí lze monoterapii použít u kandidózy močových cest.
- Kandidy, kryptokoky

Echinokandiny - caspofungin

- Caspofungin (CANCIDAS) je **echinokandidové** antimykotikum k léčbě invazivní kandidózy a aspergilózy, *Pneumocystis jiroveci*
 - porucha tvorby buněčné stěny (Je inhibitorem enzymu β -(1,3)-glukan syntetázy)
 - jako jediný je fungicidní u kandid
 - u vláknitých hub je fungistatický
 - nebývají na něj rezistence
 - brání tvorbě biofilmu u kandid

Allylaminy

- k léčbě kožních mykóz (dermatomykóz)
- Terbinafin (Lamisil) a naftifin jsou novější látky
- Na kvasinky méně účinné

Přehled použití antimykotik

Aspergilóza, aspergilom	Itrakonazol (amfotericin B, caspofungin) + chirurgické řešení
Kandidóza – septický stav	Amfotericin B, flukonazol (caspofungin, itrakonazol)
Kandidóza kožní a slizniční	Flukonazol + lokální léčba
Kryptokokóza	Amfotericin B + flucytosin
Mukormykóza	Amfotericin B
Dermatomykózy	Ketokonazol

Antiparazitární látky

- působí proti parazitům



- Ve skutečnosti je tato skupina různorodá tak, jako jsou různorodí paraziti sami
- *In vitro* citlivost se u parazitů netestuje
- Chemoprophylaxe malárie – snad jediný případ, kdy se antimikrobiální látka používá dlouhodobě k profylaxi (předcházení nemoci) a ne k léčbě
- Dělí se na antiprotozoika, antihelmintika a látky proti vnějším parazitům

Mechanismus účinku antiparazitik

- **Antiprotozoika** většinou interferují s enzymovými systémy infekčních agens
- **Anthelmintika** mohou být vermifugní (červ uteče) či vermucidní (červa to zabije)
- Anthelmintika mohou paralyzovat muskulaturu (piperazin), blokovat respiraci (pyrvinium), ovlivňovat neuromuskulární aparát (levamisol), ovlivňovat metabolismus glukózy (mebendazol) či působit tetanické kontrakce svaloviny (prazikvantel)
- **Antiektoparazitika** (proti členovcům) mohou mít různé mechanismy

Nemoci způsobené prvoky 1

- U patogenních střevních protozoí se používá zpravidla metronidazol, u kryptosporidií spiramycin
- U *Naegleria fowleri* se používá amfotericin
- Na oční akantamébózu je lokální dibrompropamid
- U trichomonózy metronidazol či natamycin
- U pneumocystózy kotrimoxazol, pentamidin a jiné

Nemoci způsobené prvoky 2

- Léčbu **malárie** je vhodné konzultovat s odborníky, důležitý je nejen druh plasmodia, ale i jeho geografický původ
 - **Chlorochin** a **primachin** stačí u některých případů
 - Občas (zejména u tropiky) se vracíme k **chininu**
- Léčba **toxoplasmosy** zahrnuje **pyrimetamin**, **sulfonamidy** aj.
- **Leishmaniosa** se léčí preparáty **antimonu**

Onemocnění hlísticemi

- roupy - **pyrvinium** či **pyrantel**
- Na škrkavky, ale i řadu jiných červů (tenkohlavce, měchovce) je **mebendazol**
- Na filárie je **diethylkarbamazin**
- Na svalovce stočené (z divočáčího masa), psí škrkavky (larva migrans) a háďátka střevní by měl být účinný **thiabendazol**
- Na vlasovce medinské je kupodivu doporučován **metronidazol**

Onemocnění motolicemi a tasemnicemi

- Na motolice všeho druhu (schistozomy, fascioly aj.) lze doporučit praziquantel
- Na tasemnice rodu *Taenia*, *Diphyllobothrium* a *Hymenolepis* niklosaid či praziquantel
- Na měchožila albendazol + chirurgické odstranění měchožila z těla

Schistosoma haematobium

Ektoparazitární onemocnění

- U **vší** je nejlépe ověřit momentální citlivost. Problém je, že ne vždy je momentálně účinný přípravek schválený k použití a dostupný
- Totéž se týká v podstatě i **zákožek** a dalších parazitů
- Používá se např. hexachlorcyklohexan, lindan, permethrin a jejich kombinace
- U **krevsajícího hmyzu** je zapotřebí kromě chemické ochrany (repelentů) nepodceňovat ani mechanická opatření (např. dostatečně hustá síťovina kolem lůžka v tropech)



Děkuji za pozornost