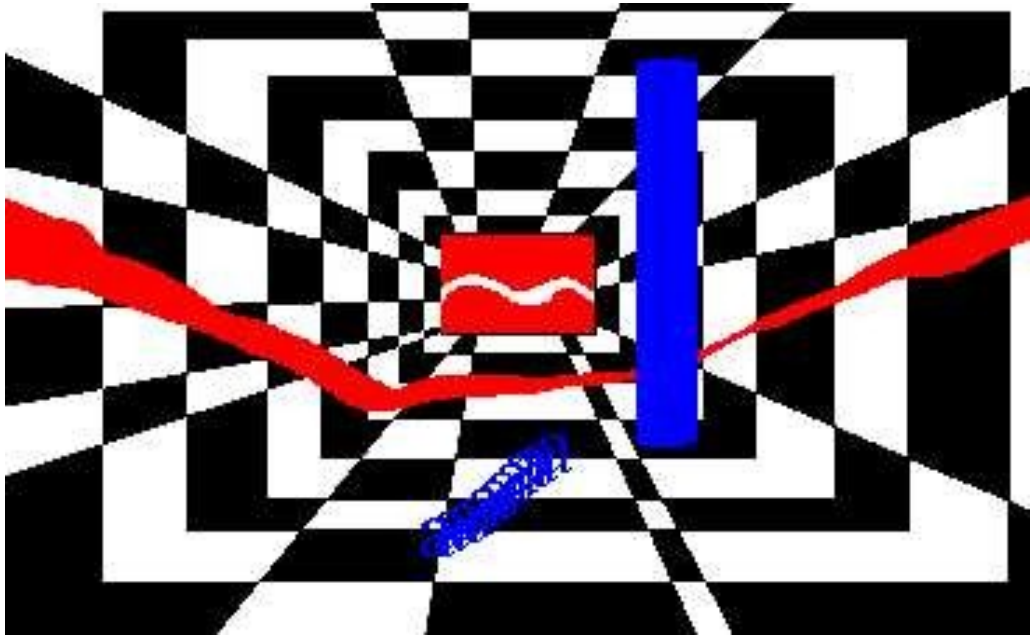
A n t i m i k r o b i á l n í l á t k y
s důrazem na léčbu očních infekcí



Klinická mikrobiologie

BOMI0111s + BTMI0111p

Týden 8 Ondřej Zahradníček

Obsah této prezentace

Úvod

Antibiotika

Antivirotika

Ostatní antimikrobiální látky

Rezistence na antiinfektiva

Testy citlivosti na antiinfektiva

Úvod

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

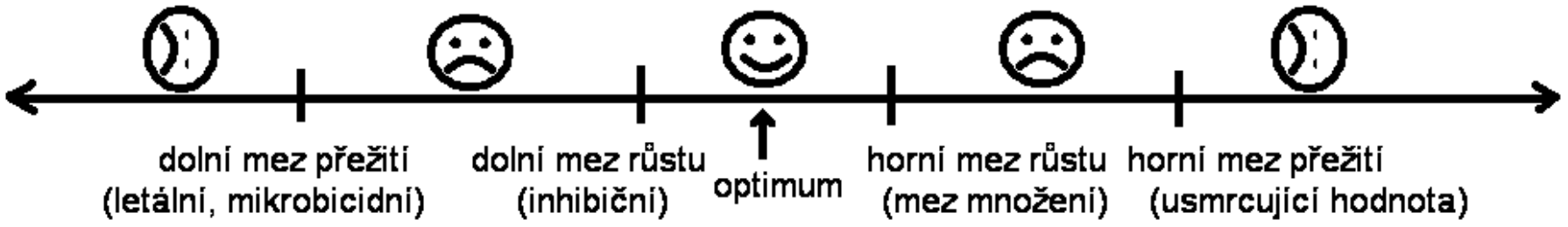
1. Synonymum pojmu „antimikrobiální látka“. Většinou se dnes v tomto významu nepoužívá (kdo chce jednoslovný název, může použít pojem „antiinfektivum“)
2. **Antiinfektivum určené proti bakteriím (dnes nejčastější význam, budeme se ho držet)**
3. Antiinfektivum určené proti bakteriím, výhradně přírodního původu (látka zodpovědná za antagonismus mezi dvěma organismy – antibiózu)

Druhy antimikrobiálních látek I

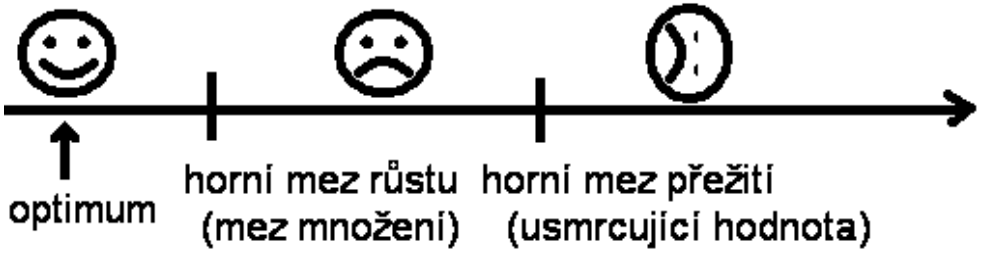
Látky působící celkově:

- **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 zvlášť jako **antibakteriální chemoterapeutika**)

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 či imunokompromitovaných pacientů**, 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 antbiotika 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.

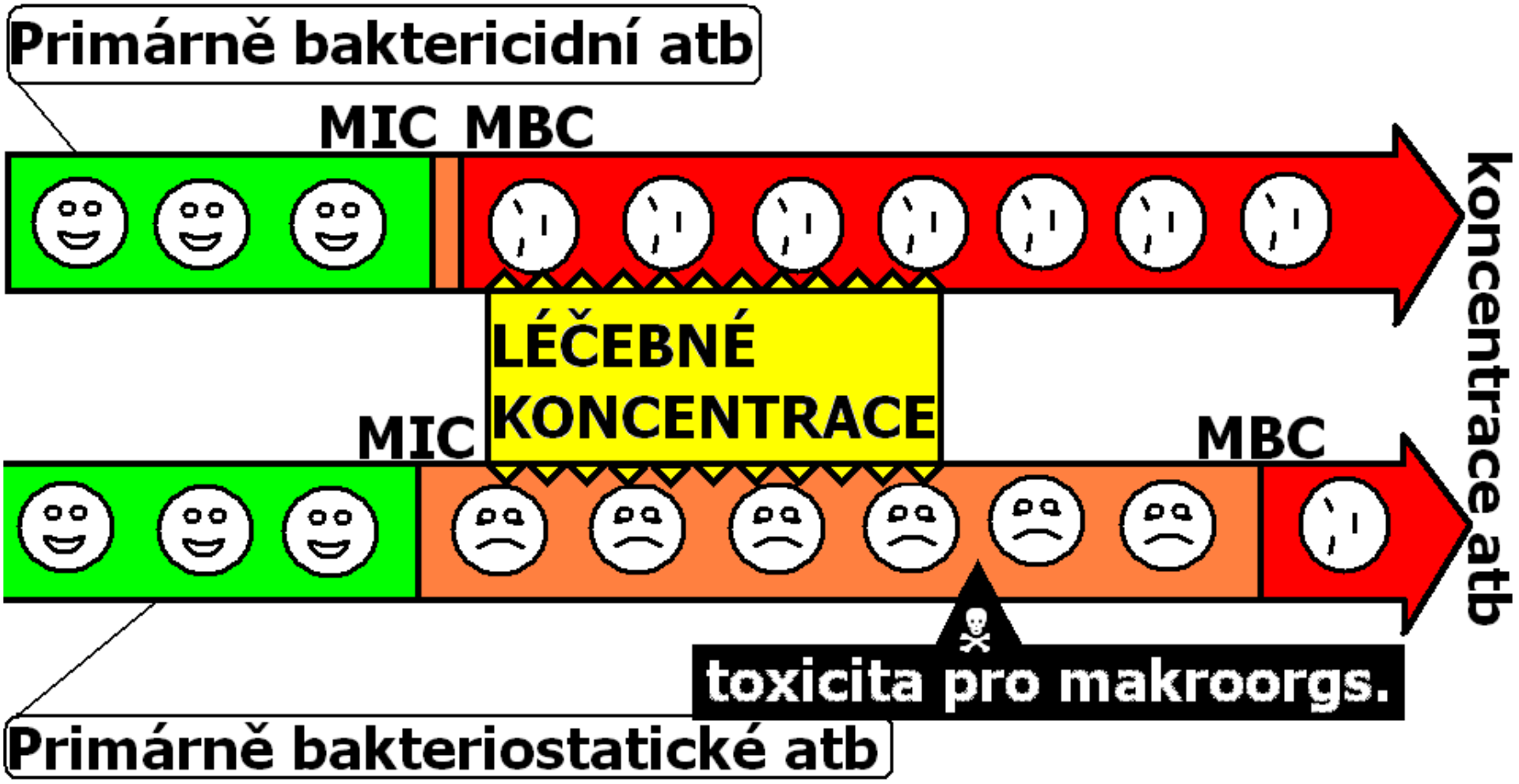
Z hlediska pojmů MIC a MBC se dá říci že:

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

BAKTERICIDNÍ

- **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);

BAKTERIO-STATICKÁ

makrolidy, tetracykliny, linkosamidy, amfenikoly (bakteriostatické)

- **Na metabolismus** – sulfonamidy, bakteriostatické

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

Stručný přehled antimikrobiálních látek

- Následující stručný přehled antimikrobiálních látek není úplný.
- Jsou zdůrazněny nejdůležitější léky, které se používají především k celkové léčbě různých infekcí
- **Pokud v příslušné skupině existuje léčivo vhodné pro oční infekce, je uvedeno a barevně odlišeno. Je zde také uveden symbol 👁**

Anti-biotika

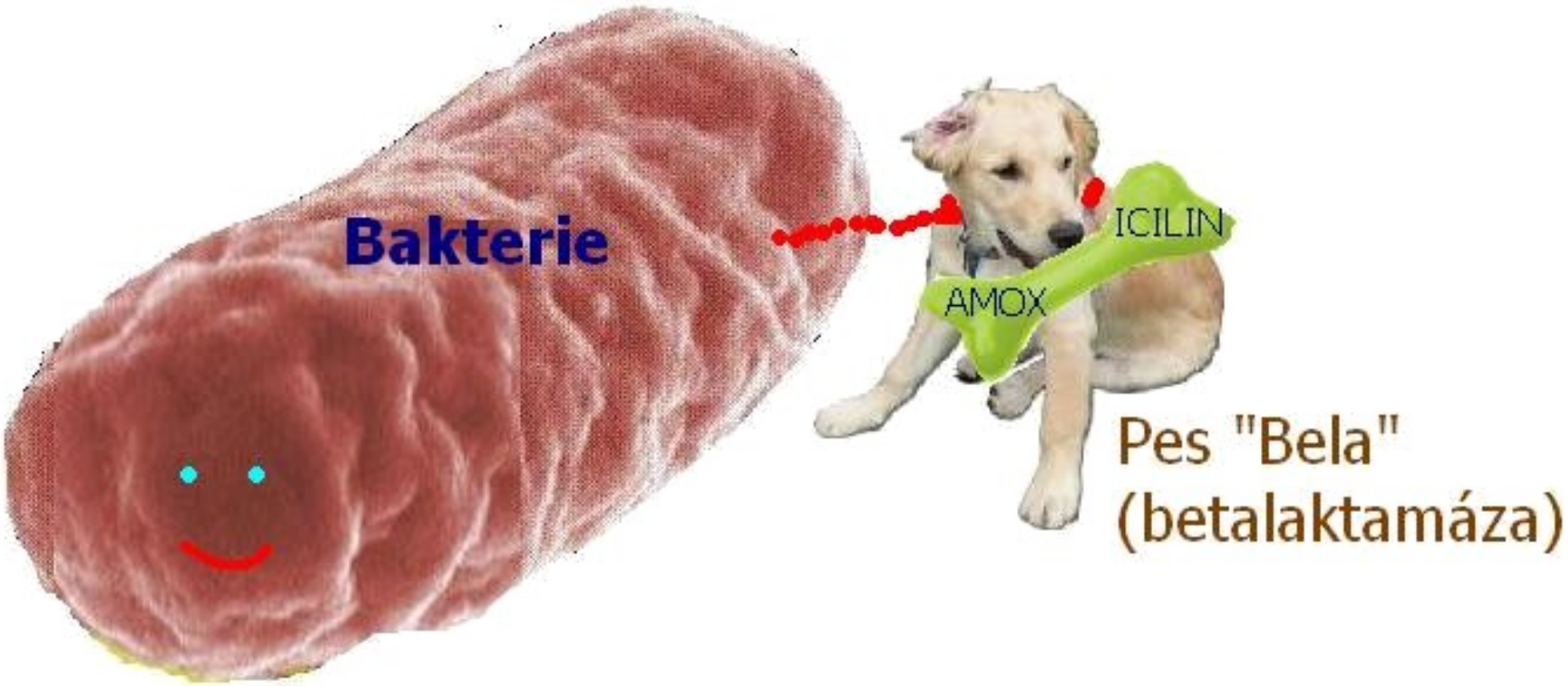
Betalaktamová antibiotika

- 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 V. generaci)
  - Monobaktamy
  - Karbapenemy

Penicilinová antibiotika

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

Inhibitory betalaktamáz – 1



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

Inhibitory betalaktamáz – 2

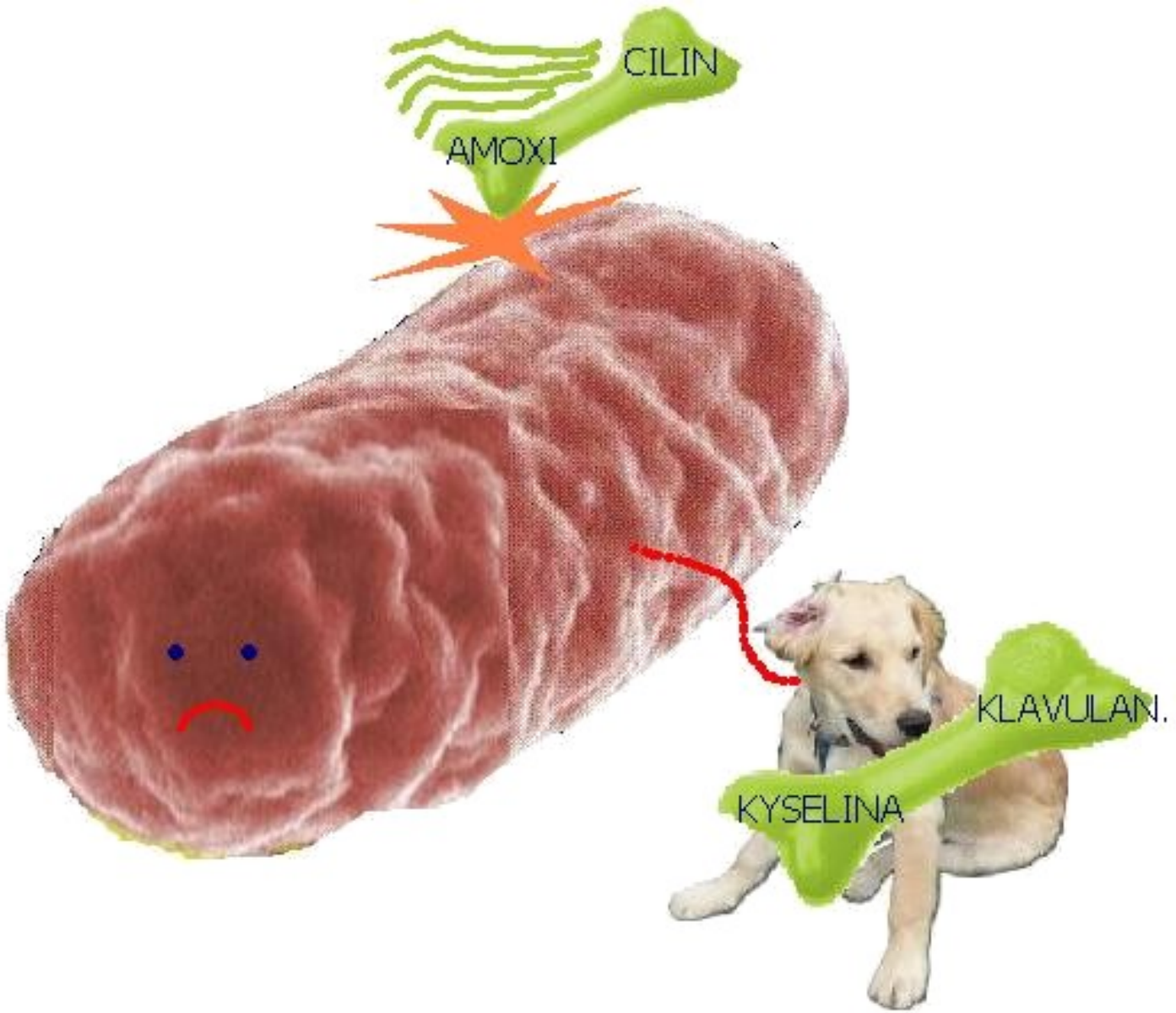
k laktamáza

ější

zvolí si ho,

ikum pak

ušeně



Inhibitory betalaktamáz vždycky nestačí

- Bohužel, **inhibitory betalaktamáz** zabírají jen u méně účinných typů betalaktamáz
- Existují velmi silné, **širokospektré betalaktamázy** (viz také dále), u kterých inhibitory nestačí (ani při jejich použití není léčba spolehlivě účinná)
- Určitý **efekt ale lze pozorovat i u těchto betalaktamáz**. To se využívá v diagnostice, kdy se pozoruje rozdíl v účinku určitého antibiotika s inhibitorem a bez něj

Cefalosporiny

- Jsou příbuzné penicilinům, přesto nebývají zkřížené alergické reakce. Při alergii na peniciliny je přesto nutná opatrnost, když se cefalosporiny podávají.
- **I. generace:** na G+ bakterie, např. cefalexin (CEFACLEN)
- **II. generace:** více na enterobakterie, např. cefuroxim (ZINNAT, ZINACEF)
- **III. generace:** i na některé rezistentní G- bakterie: ceftriaxon (ROCEPHINE), cefotaxim (CLAFORAN)
- **IV. generace:** cefepim (MAXIPIME), rezervní na velmi rezistentní mikroby
- **V. generace:** ceftarolin (ZINFORO) – jako jediný z betalaktamů účinkuje na tzv. MRSA kmeny; ceftozolan (ZERBAXA) – i na rezistentní G– bakterie

Také cefalosporiny se kombinují s inhibitory betalaktamázy, například ceftazidim + tazobaktam (ZAVICEFTA)

Ostatní 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 producenty betalaktamáz

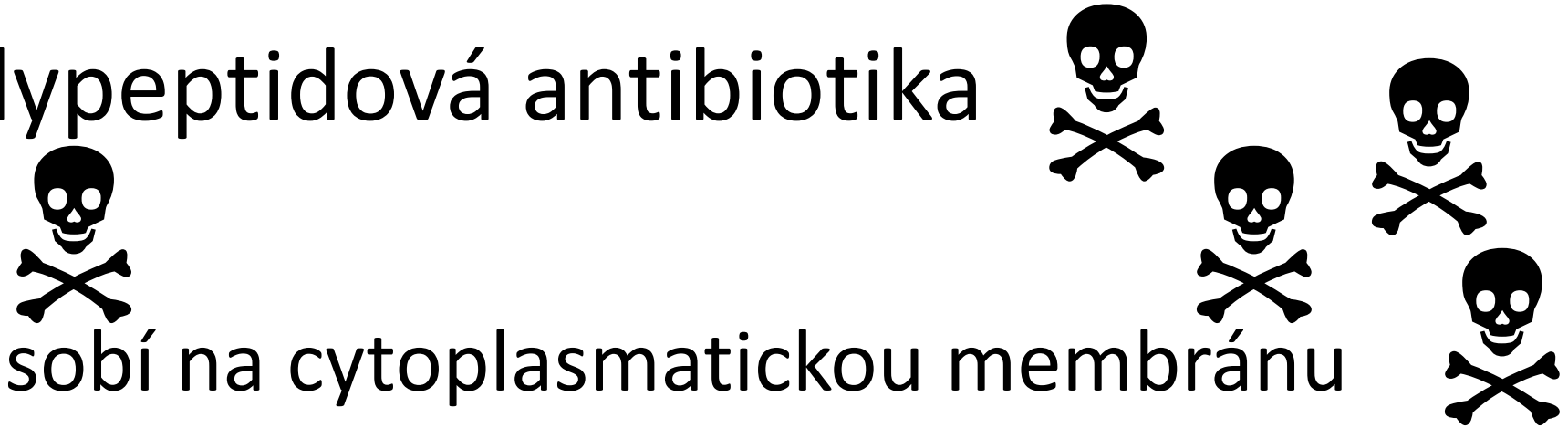
Betalaktamy v oftalmologii

- Betalaktamy se **nepoužívají jako antiseptika**, nejsou tedy k dispozici ve formě očních kapek nebo mastí
- Na druhou stranu **při celkové léčbě závažnějších zánětů oka** jsou pro svoji téměř nulovou toxicitu velice výhodné

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)
- Příbuzné jsou **lipopeptidy** (například daptomycin) a **lipoglykopeptidy** (nová antibiotika dalbavancin a 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

Chinolonová oftalmologika

- **FLOXAL** 👁 Ofloxacin 👁 (oční mast)
- **OFLOXACIN** 👁 Ofloxacin 👁 (oční+ušní kapky)
- **OFTAQUIX** 👁 Levofloxacin 👁 (oční kapky)
- **VIGAMOX** 👁 Moxifloxacin 👁 (oční kapky)

I v případě lokálního použití je bohužel nutno počítat se zhoršenou účinností těchto látek v poslední době vlivem rezistence. Na druhou stranu jsou to léky, které mohou být užitečné například u pseudomonádových infekcí.

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 „gentlemanovýma kouličkama“… vlastně gentamicinovými kuličkami ☺

Oční preparáty s aminoglykosidy

- **GENTAMICIN** 👁 Gentamicin 👁 (oční kapky) *(obsahuje také benzalkonium-chlorid)*
- **DEXA-GENTAMICIN** 👁 Gentamicin s dexametazonem (protizánětlivá složka) 👁 (oční mast)
- **KANAMYCIN-POS** 👁 kanamycini sulfas 👁 (oční kapky)
- **TOBREX** 👁 Tobramycin 👁 (oční kapky, oční mast)

Oční formy framykoinu

- **OPHTHALMO–FRAMYKOIN** 👁 (oční mast)
- **OPHTHALMO-FRAMYKOIN comp.** 👁 (také oční mast; obsahuje navíc hydrokorstison, tedy steroid, který působí proti zánětu)
- **MAXITROL, oční kapky** 👁 (ten pro změnu obsahuje nesteroidní protizánětlivou složku – dexametazon)

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, AZITHROX).
- Obecně: na některé infekce jsou makrolidy vhodné, ovšem neměly by se používat zbytečně místo jiných antibiotik, jako je penicilin

Pro místní léčbu očních infekcí lze použít

AZYTER 👁 azithromycin 👁 (oční kapky)

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 – **pseudomembranosní enterokolitida**

Tetracyklinová antibiotika

- Poměrně **široké spektrum**, ale mohou být sekundární rezistence
- **Nesmějí se podávat dětem do deseti let ani těhotným (ohrožují 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), proto se dnes už skoro nepoužívá k celkové léčbě
- Existuje ale možnost použití **lokálně**:
- **SPERSADEX COMP.** 👁 Chloramfenikol + dexametason 👁 (oční kapky)

Sulfonamidy

- Nežádoucí účinky jsou **kožní alergické projevy**, fototoxicita, vzácně i útlum kostní dřeně
- Látky jsou **bakteriostatické** a používají se nejvíce na močové, ale občas i např. respirační infekce
- Nejběžnější je **sulfametoxazol** v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem **trimetoprimem** – **ko-trimoxazol** (BISEPTOL, SUMETROLIM a několik desítek dalších firemních názvů této kombinace)
- K léčbě očních infekcí lze použít **SULPHACETAMIDE** 👁 Sulfacetamid 👁 (oční kapky)

Nitrofurantoin (a nifurantel)

- Působí na **metabolismus cukrů**. Je **bakteriostatický**. Mají poměrně široké spektrum
- **Nitrofurantoin** se užívá na močové infekce. Podezíral se ze závažných nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt, ty se však již v současnosti nepovažují za tak závažné.
- **Nifuratel** se používá lokálně, hlavně v gynekologii, buď samotný (MACMIROR) nebo v kombinaci s antimykotikem (MACMIROR KOMPLEX, kombinace s nystatinem)

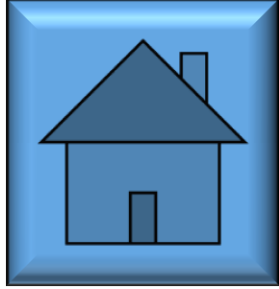
Nitroimidazoly

- Působí na syntézu nukleových kyselin u **anaerobních bakterií**. Kromě nich ale působí také na prvoky (*T. vaginalis, E. histolytica*)
- Používá se **metronidazol** (ENTIZOL, EFLORAN a **ornidazol** (AVRAZOR, TIBERAL). Nejčastěji se využívají v léčbě gynekologických nebo střevních infekcí
- Některá se **kombinují s antimykotiky**, např. KLION je směs metronidazolu s antimykotikem – Mikonazolem. Používá se v gynekologii.

Nová antibiotika

- **Linezolid** (ZYVOXID) je antibiotikum z nové skupiny **oxazolidinových** antibiotik. Inhibuje proteosyntézu. Používá se proti G+ mikrobům tam, kde nechceme použít glykopeptidy, případně u rezistence na ně (vankomycin rezistentní enterokoky – viz dále)
- **Quinupristin+dalfopristin** je kombinovaný přípravek **streptograminových** antibiotik se širokým spektrem účinku (SYNERCID)
- **Tigecyklin (TIGACIL)** je **glycylcyklinové** antibiotikum vzdáleně příbuzné tetracyklinům, rovněž se širokým spektrem

Další antibiotika a antiseptika



- Používají se i další protibakteriální látky, některé celkově, jiné jsou vhodné pouze pro lokální terapii. Sem patří např. **kyselina fusidová (**FUCIDIN), oblíbená v kožním lékařství. Je účinná proti G+ bakteriím
- Existuje i forma pro léčbu očních infekcí: **FUCITHALMIC** 👁 kyselina fusidová 👁 (oční kapky)

Anti-virotika

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)
(důležité jsou ty zvýrazněné)

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	ribavirin	i. v., p. o., aerosol
hepatitida B	adefovir dipivoxil	p. o.
HPV	podofylotoxin	lokálně
HPV, VZV, HBV	interferony	i. v.
chřipka	**amantadin, zanamivir, oseltamivir**	p. o.

Léky účinné proti herpesvirům

- Používají se **lokálně i celkově**
- Působí **proti replikaci virů**
- Dávkují se **po osmi až dvanácti hodinách**
- Pro léčbu pásového oparu je u acykloviru **doporučeno použít parenterální formu**
- Pro léčbu infekcí CMV se užívá **gancyklovir, valagancyklovir, cidofovir a foskarnet**. Jsou účinnější, ale bohužel i toxičtější.

Při oparu lokalizovaném na rtu lze údajně též použít extrakt z meduňky (Mellisa officinalis), který obsahuje např. kyselinu rozmarýnovou. Extrakt má být účinný především v počátečních stádiích onemocnění. (Nalezeno na internetu, bez záruky)

Antivirotika u očních infekcí

- Používají se prakticky jen proti herpesvirovým infekcím

Preparáty:

- **ZOVIRAX** 👁 Acyklovir 👁 (oční mast)
- **VIRGAN** 👁 Gancyklovir 👁 (oční gel)

Léky účinné proti chřipce

- Používají se **u oslabených osob**
- Na rozdíl od očkování je **nelze použít k primární prevenci,** některé však lze použít k **profylaxi**
- Starší: **amantadin a rimantadin**, ztrácejí účinnost (proti klasické chřipce). Brání **průniku a začlenění viru do buňky**
- **Oseltamivir a zanamivir** jsou modernější a účinnější preparáty, k použití i proti H5N1. Jsou to **inhibitory neuraminidázy**
- Dávkují se po 12–24 hodinách. Léčbu je třeba zahájit **co nejdříve**

Přehled antiretrovirotik, tj. léků proti HIV
(jen pro informaci)

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, antivirotika a antiseptika

Antimykotika

- Antimykotika jsou **léky na houby** (tj. kvasinky a plísně, přesněji řečeno jimi způsobená onemocnění)
- **Lokální antimykotika** se používají u nekomplikovaných kožních a slizničních mykotických infekcí
- **Celková léčba** je nutná u systémových mykóz, ale i u opakujících se nebo komplikovaných mykóz kožních a slizničních (například vaginálních)

Polyenová antimykotika: amfotericin B

- **Amfotericin B** je účinné, ale velmi toxické (nefrotoxické) antimykotikum.
- **Nepůsobí příliš na dermatofyty („kožní plísně“), ale na kvasinky má dobrou účinnost** i při rezistenci na azolová antimykotika.
- **Ambisom** je tzv. liposomální derivát amfotericinu B
- Spektrum účinnosti je zachováno, toxicita je nižší, je ale velice drahý

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

Imidazolová a triazolová antimykotika

- **Lokálně i celkově** podávané preparáty, na rozdíl od většiny jiných se používají i perorálně
- Minimální **nežádoucí účinky**
- Hodí se k léčbě **kožních a slizničních mykóz. K léčbě systémových mykóz se hodí jen novější triazolová antimykotika**
- **Imidazoly: mikonazol a ketokonazol, pouze lokální klotrimazol, ekonazol, bifonazol, oxikonazol a fentikonazol**
- **Triazoly:** itrakonazol, flukonazol a nový vorikonazol

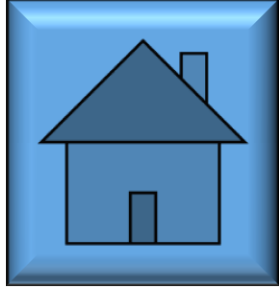
Další antimykotika

- **Analoga nukleotidů:** flucytosin
- **Echinokandidová antimykotika** Caspofungin (CANCIDAS) a nový anidulafungin (ECALTA) k léčbě invazivní kandidózy a aspergilózy
- **Terbinafin a naftifin:** Jsou to novější látky k léčbě dermatomykóz
- **Jodid draselný:** Opomíjená lokální terapie některých kandidóz

Antiparazitární látky

- Antiparazitární látky je **souhrnný název** pro látky působící proti parazitům
- **Ve skutečnosti je tato skupina různorodá** tak, jako jsou různorodí paraziti sami
- In vitro citlivost se u parazitů netestuje
- Chemoprofylaxe malárie – snad jediný případ, kdy se antimikrobiální látka používá **dlouhodobě k profylaxi**
- Dělí se na antiprotozoika, anthelmintika a látky proti vnějším parazitům

Dezinfekční látky jako antiseptika



- Je mnoho látek, které jsou svojí povahou spíše desinfekční látky, ale dají se použít i jako antiseptika. Některé byly zmíněny dříve. Na tomto místě zmíníme jen ty, které se týkají lokální léčby oka

- **OPHTAL** 👁 kyselina boritá a benzododecin - 👁 **oční voda**
- **OPHTHALMO-SEPTONEX** 👁 karbetopendecin s kyselinou boritou 👁 (oční kapky)

Rezistence na antimikrobiální látky

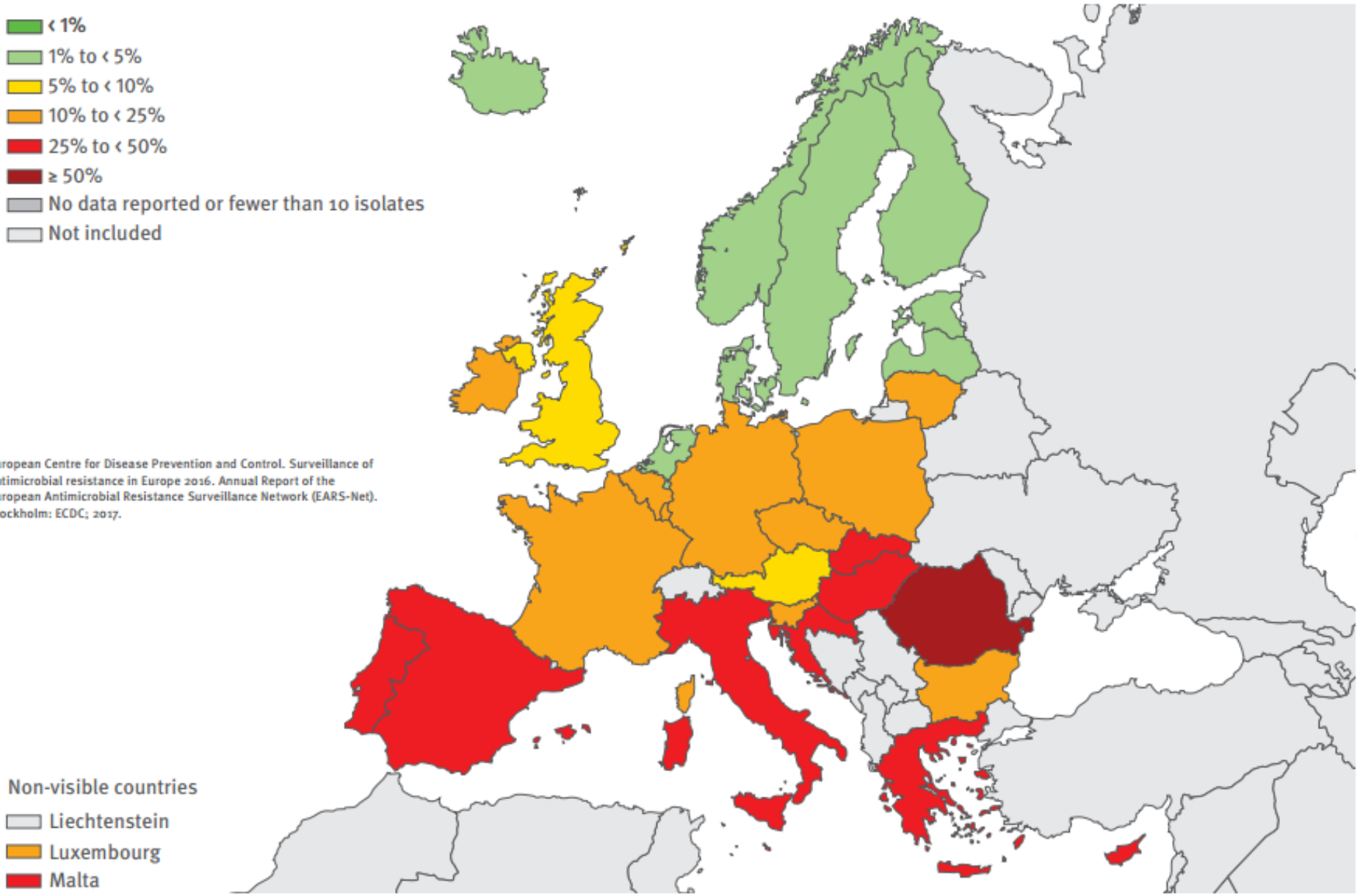
Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

- **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)

Epidemiologicky významné rezistence – 1

- **MRSA** – methicilin rezistentní stafylokoky. Nevpouštějí do svých buněk oxacilin ani jiné betalaktamy. Mnohé MRSA jsou rezistentní také na další atb (makrolidy, linkosamidy). Citlivé zůstávají glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin).
- **VISA, VRSA** – stafylokoky částečně nebo úplně rezistentní i na glykopeptidy
- **VRE** – vankomycin rezistentní enterokoky. Snadno se šíří - enterokoky má spousta lidí ve stolici

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



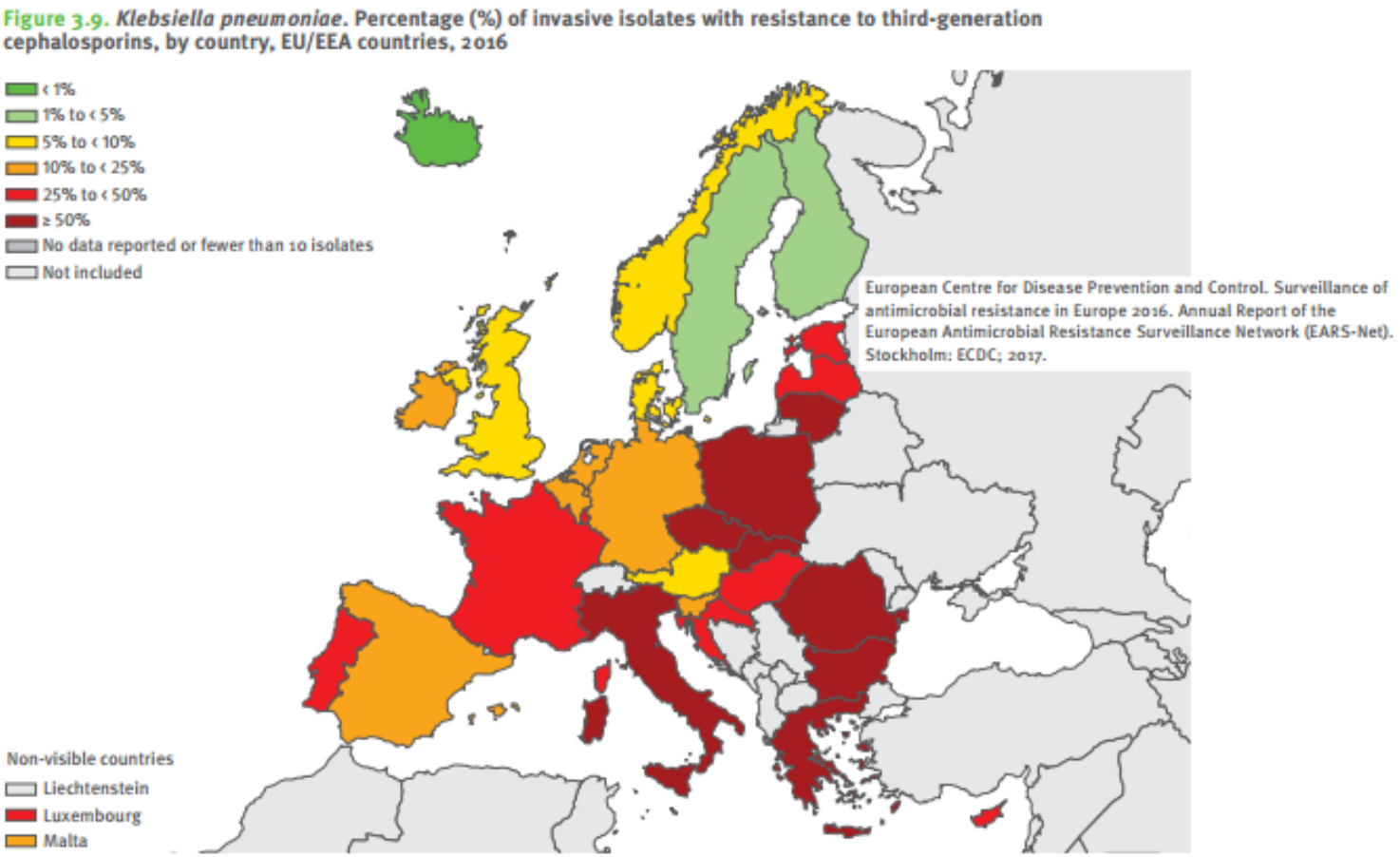
European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

http://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.

Klebsiella pneumoniae 2016



Jde o celkové rezistence k cefalosporinům III. generace, v naprosté většině případů jde ale zřejmě o ESBL betalaktamázy.

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

Mediální rozměr těchto kmenů

- Týká se jen **určitých typů (zejména MRSA)**
- Často **ovlivňuje i zdravotnický personál**
- Lidé přitom mají strach z MRSA, ale pomíjejí jiné, rovněž velice závažné rezistence (VRE, ESBL, MLS rezistence stafylokoků)
- **Podobná situace je i u jiných mikrobiálních nemocí („masožravé streptokoky“, „šílené krávy“, „ptačí chřipka“ – často mají své „lidové názvy“)**

Obavy veřejnosti (včetně zdravotnické)

- 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

Individualizace podání atb

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

Ekonomika antimikrobiální léčby

- Oblast antimikrobiální terapie má i jednu **výhodu**. V mnoha jiných oblastech je účinná a komfortní léčba drahá, levná léčba může být medicínsky horší
- U antibiotik zpravidla platí, že **medicínské hledisko** (volit cíleně preparát s úzkým spektrem účinku, neselektující rezistentní kmeny) je také **ekonomicky výhodné** – tyto klasické preparáty bývají (levná) generika

Problém je ale to, že ty levné léky občas nechce nikdo vyrábět. A další problém je ten, že některé léky, jejichž používání nežádoucí, začínají být i levné, takže už tato výhoda bohužel přestává tak docela platit.

Testování citlivosti na antimikrobiální látky

Metody zjišťování citlivosti in vitro

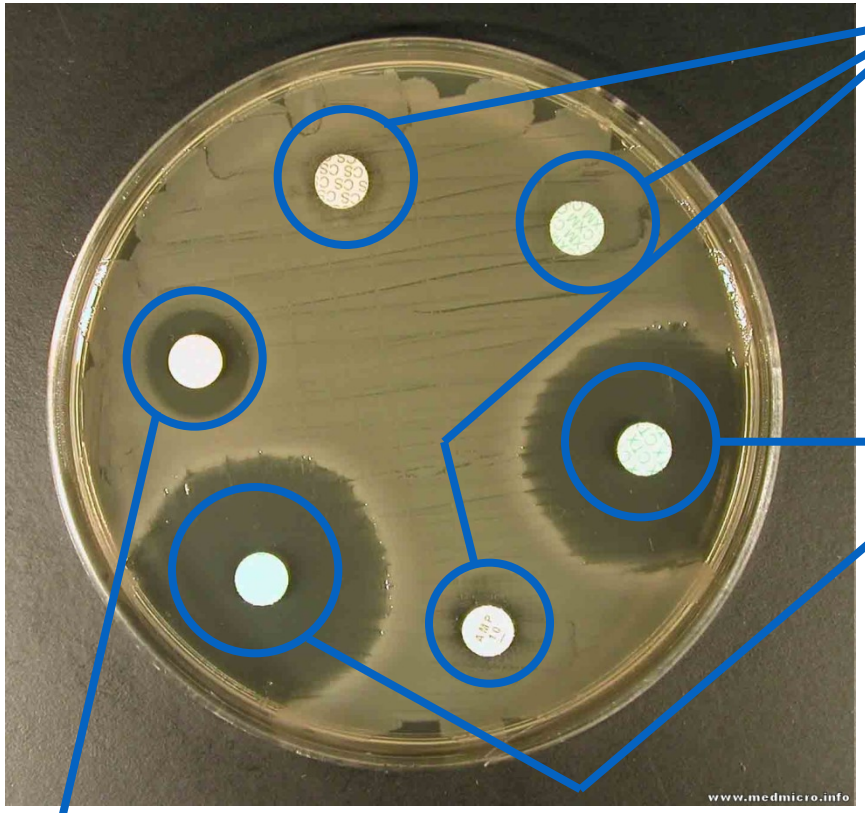
- Zjišťování citlivosti in vitro = v laboratoři
- Nezaručí stoprocentní účinnost léčby
- Přesto vhodné u většiny nálezů kultivovatelných patogenních bakterií
- V běžných případech **kvalitativní** testy (citlivý - rezistentní). Nejčastěji **difusní diskový test**.
- U závažných pacientů **kvantitativní** (zjišťujeme MIC), zpravidla **E-testem** nebo **mikrodilučním testem**

Difúzní diskový test

- Na MH (nebo jiný) agar se štětičkou **plošně naočkuje suspenze baktérie**
- Pak se nanášejí tzv. **antibiotické disky** – papírky napuštěné antibiotikem
- **Atb difunduje** (prostupuje) z disku agarem dál
- **Koncentrace atb klesá** se vzdáleností od disku
- Pokud mikrob roste až k disku, nebo má jen malou zónu, je **rezistentní** (necitlivý)
- Je-li kolem disku dost velká zóna citlivosti (větší než stanovená hranice), je **citlivý**.

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

Foto: archiv MÚ



Žádná zóna: **Mikrob je rezistentní**

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

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

E-testy

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

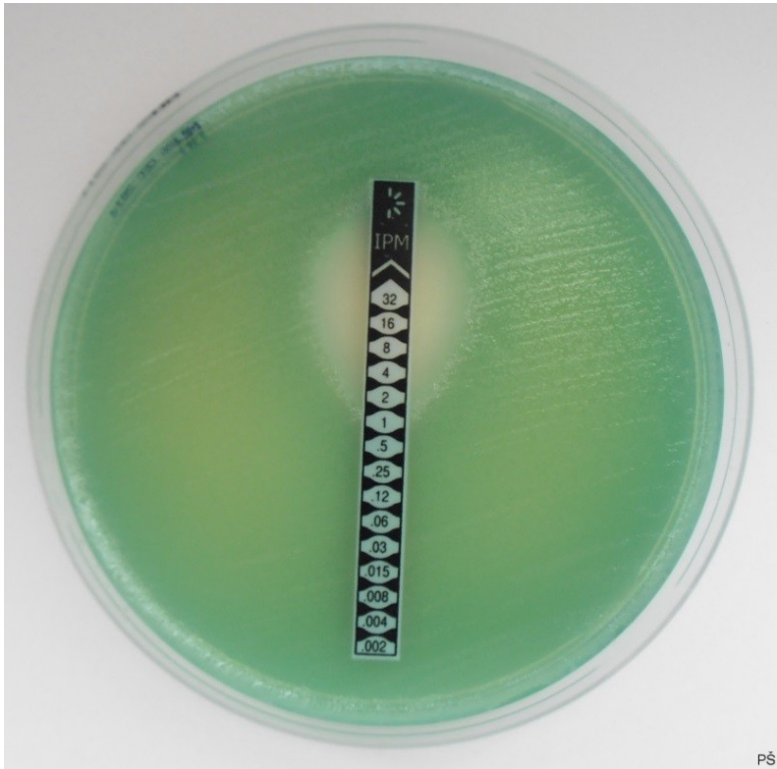


Foto: Petra Šišková, Mikrobiologický ústav

Mikrodiluční test

- Atb je v **řadě důlků** v plastové destičce, koncentrace postupně klesá
- **Nejnižší koncentrace, která inhibuje růst**, představuje hodnotu **MIC**
- Jedna destička se zpravidla použije pro jeden kmen, např. **12 antibiotik**, každé v 8 různých koncentracích

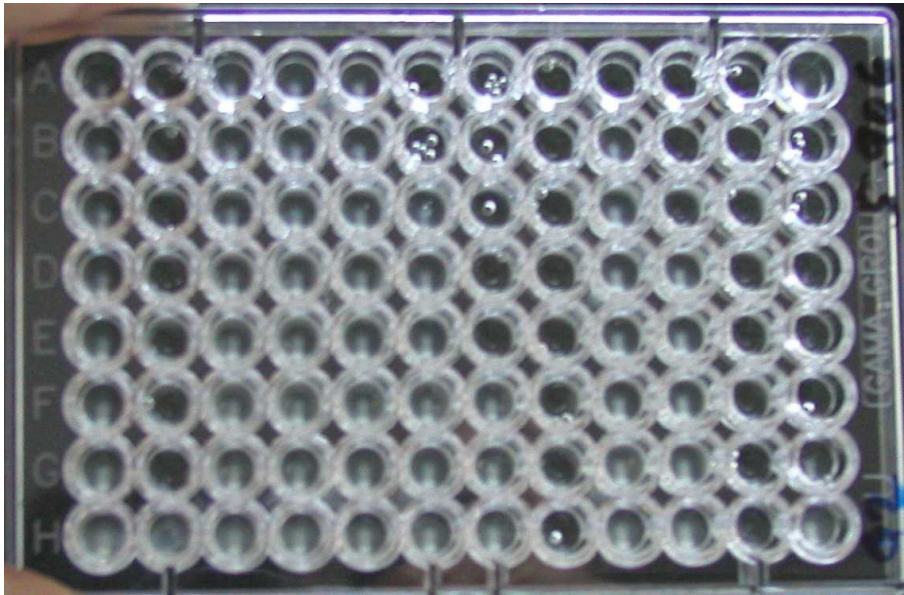
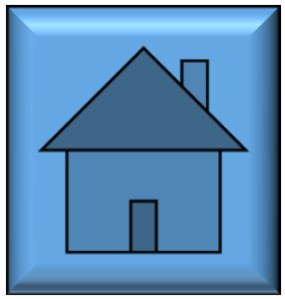


Foto: archiv MÚ

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