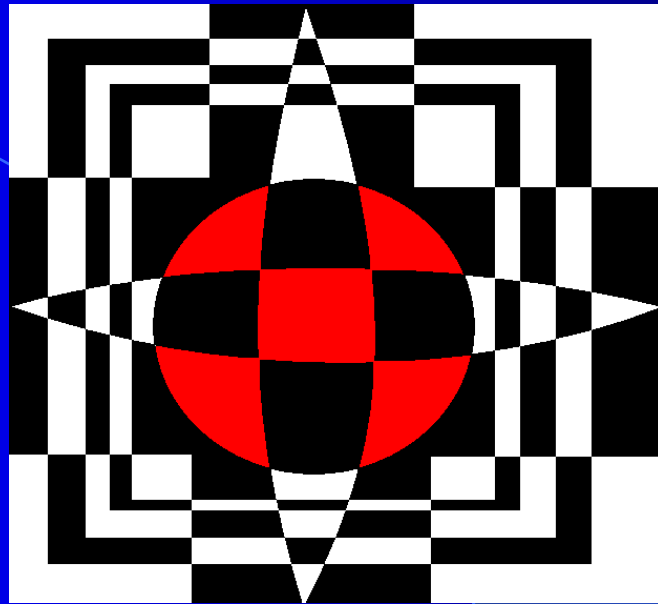


Mikroby a lidské tělo T03



Mikrobi lidského těla – RV2BP_MIKR

Ondřej Zahradníček

zahradnicek@fnusa.cz, 777 031 969

Třetí teoretická část:

Boj s mikrobry

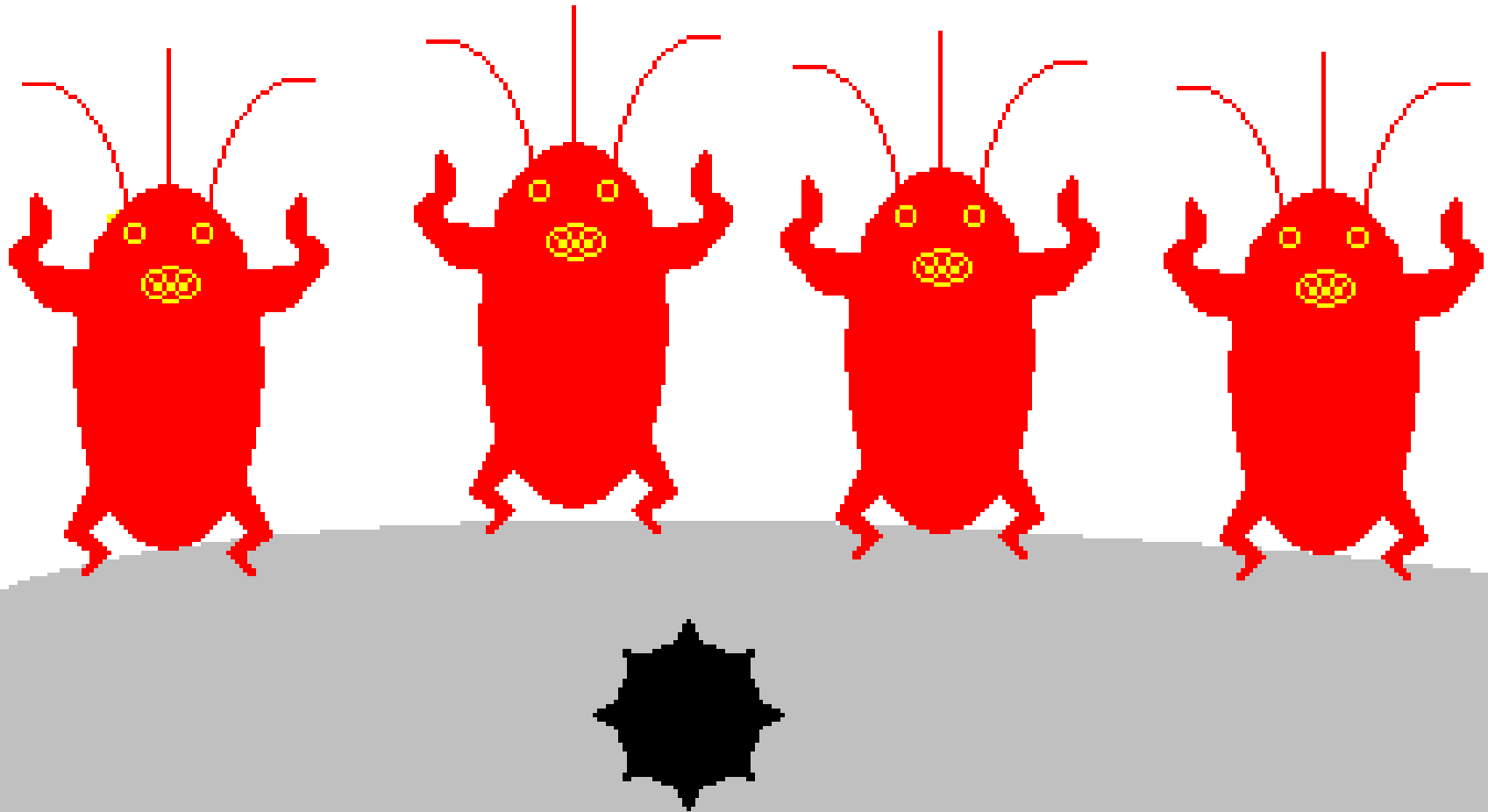
Boj s mikrobry

- Občas nás napadnou **mikrobry, kterých se chceme zbavit, a tak se dáme do boje**
- Jak už ale víme, **nosíme s sebou kilo „hodných“ mikrobů**. Navíc je samozřejmě naše tělo plné **našich vlastních buněk**, které nutně potřebujeme, a které nechceme zničit
- Ideální je zbavit se mikrobů **ještě než vniknou do těla**. Tam si můžeme dovolit být „brutálnější“, použít „hrubou sílu“ jednoduchých fyzikálních a chemických faktorů
- **V těle** musíme pracovat mnohem jemněji.

Možnosti boje s mikroby

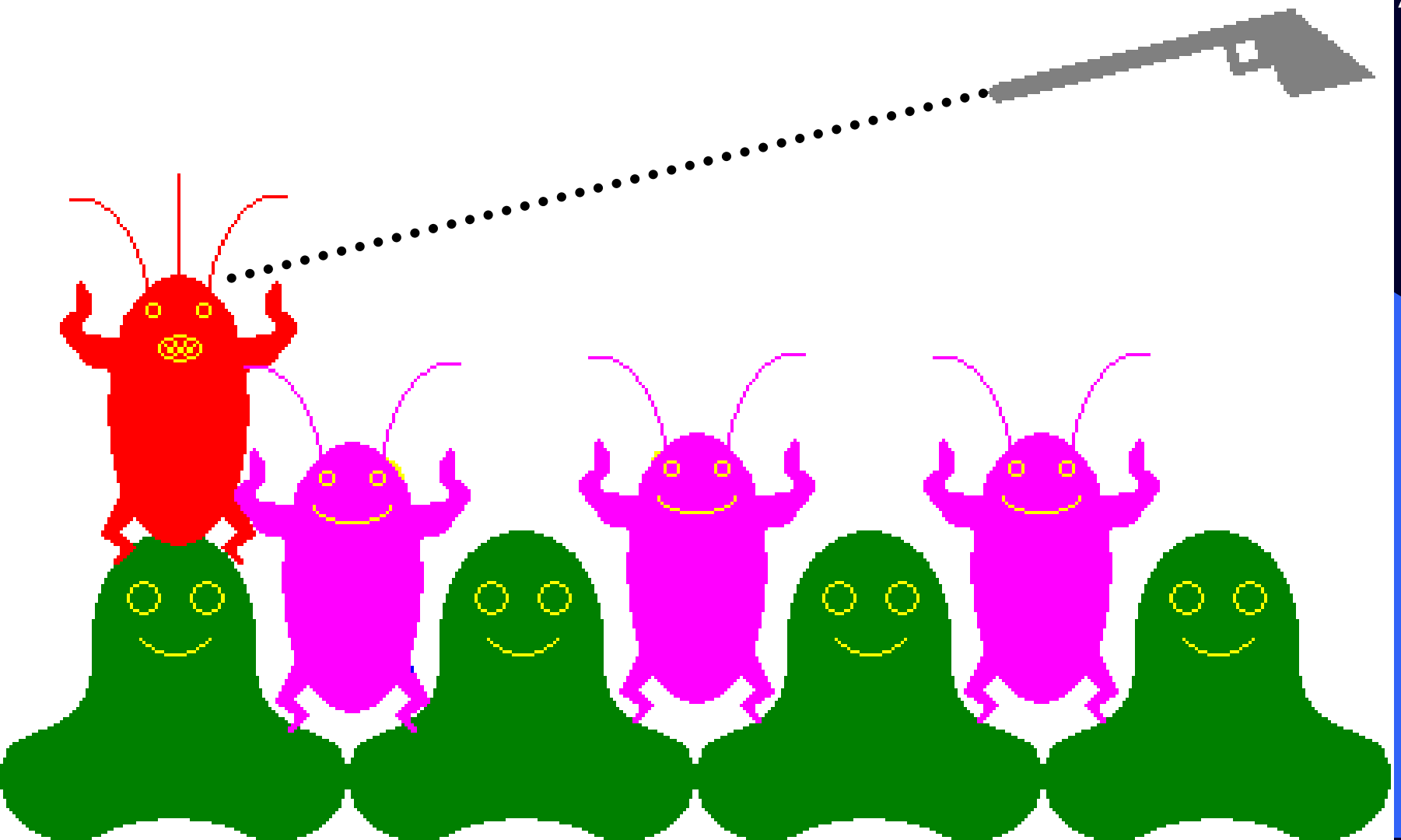
- Se škodlivými mikroby můžeme bojovat v zásadě třemi různými cestami:
 - **Využitím přirozených mechanismů lidské imunity** (→ pasivní imunizace, očkování – o tom byla řeč minule)
 - **Chemicky a fyzikálně mimo tělo** (→ sterilizace, desinfekce a podobné metody)
 - **Chemicky uvnitř těla** (→ působení antibiotik a jiných antimikrobiálních látek)

Působení mimo tělo je jednodušší



Působení v těle je složitější

- Snažíme se působit na patogenní mikroby, ale co nejméně ovlivnit běžnou mikroflóru i buňky



1. Boj vně těla

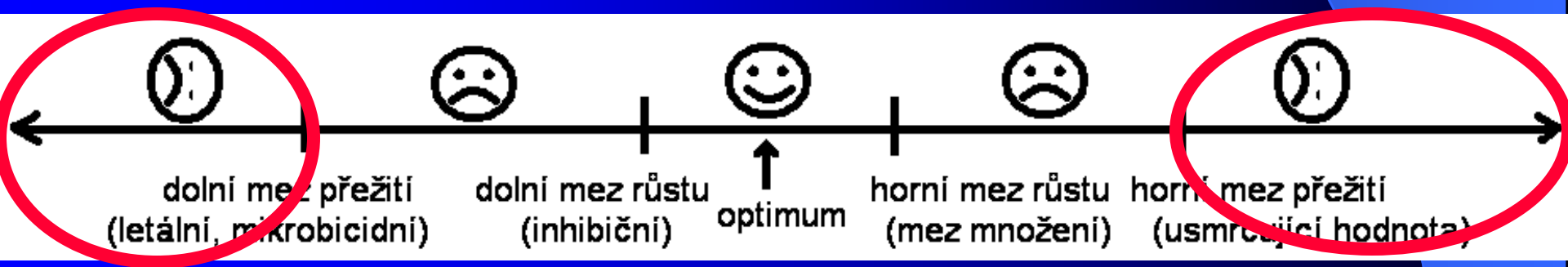
- Budeme si teď chvíli povídat o vztahu **mikrobů a vnějšího prostředí**, ve vztahu k jejich přežití a množení. Jde tu hlavně o to, že vysoké (někdy také velmi nízké) teploty (pH, tlak...) mikroby **inhibují** (takže pak nerostou) a při ještě vyšších hodnotách je i **usmrcují**
- Následně probereme **dekontaminační metody** zahrnující **desinfekci, sterilizaci** a několik příbuzných metod

Které meze musíme dosáhnout?

- **Při boji s mikroby mimo tělo** je bezpodmínečně nutné dosáhnout takových hodnot působícího fyzikálního či chemického faktoru, aby došlo k usmrcení mikroba a ne jenom k potlačení růstu, jinak se „po akci“ obnoví původní situace – mikroby se vrátí.
- *V případě použití **antimikrobiálních látek**, o kterých bude řeč dále, na tom trváme jen u akutních stavů závažných pacientů, jinak stačí zastavit růst mikrobů. Můžeme totiž počítat se spoluprací pacientovy imunity: zbylé nemnožící se mikroby zlikviduje*

Mikroby a vnější vlivy

Pro pěstování mikrobů jsem se potřebovali „trefit“ mezi růstové meze. Nyní se musíme „trefit“ nad hodní mez přežití (jen výjimečně, např. u pH, by se dala použít také dolní mez)

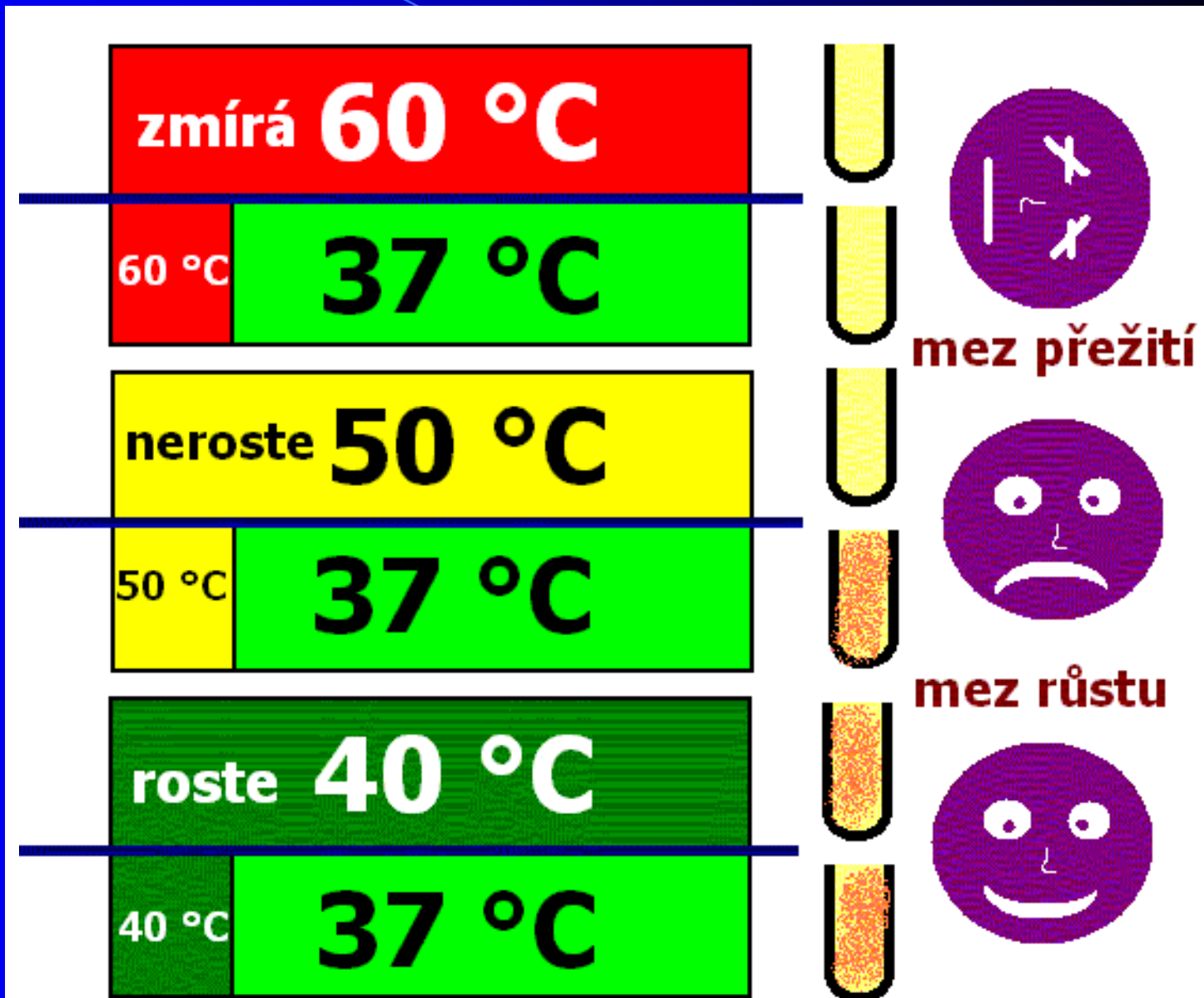


Různé mikroby mají různé parametry!

Jak prakticky rozlišíme, jestli jsme mikroby zabili, nebo jen zastavili?

- Mikroby **přemístíme z optimálních podmínek do podmínek nepříznivých**, jejichž vliv na život mikrobů chceme zjistit. Pokud nerostou, znamená to, že je **inhibován jejich růst**, ale zatím nemáme důkaz, že opravdu **chcípily**.
- Abychom zjistili i tohle, **musíme mikroby ve druhém kroku vrátit do optimálních podmínek**. Pokud byly jenom inhibovány, **ožijí a budou se zase množit**. Pokud chcípily, nepomohou jim ani ty nejdokonaleji optimální podmínky.

Metodologický rozdíl



Vlivy se vždycky kombinují, například:

- Mikroby lépe snášejí **suché teplo** (horký vzduch) **než vlhké teplo** (přehřátá pára)
- Bacily tuberkulózy **dobře snášejí vyschnutí ve sputu** (v přítomnosti bílkovin), ale **špatně na starých, vysychajících kultivačních půdách**
- **Formaldehydová sterilizace** probíhá za teplot vyšších než pokojových, ale samozřejmě mnohem nižších než autoklávování nebo horkovzdušná sterilizace

Dekontaminační metody

Jsou to

- fyzikální a chemické postupy likvidace mikrobů, hmyzu a hlodavců* **mimo organismus**. Mezi dekontaminační metody nepatří likvidace mikrobů v organismu, byť lokální (použití antiseptik).

Antiseptikum je lék, schvalovaný Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Desinfekční prostředek není lék, nedostává se do organismu, schvalují ho hygienici.

*Někdy se metody likvidace hmyzu a hlodavců vyčleňují zvlášť jako takzvané *asanační metody*.

Přehled dekontaminačních metod (první tři dle Vyhlášky 195/2005)

Sterilizace	Zničení všech mikrobů v daném prostředí
Vyšší stupeň desinfekce	Zničení naprosté většiny mikrobů, některé formy života mohou přežívat
Desinfekce	Zničení patogenních mikrobů (závisí na okolnostech)
<i>Desinsekce</i>	<i>Zničení škodlivého hmyzu</i>
<i>Deratizace</i>	<i>Zničení škodlivých hlodavců</i>

Sterilizace × desinfekce

- **Sterilizace** je postup, který vede ke sterilitě, tj. ničí všechny formy života. Je zbytečné uvádět v definici „včetně spor“ – když všechny, tak zkrátka všechny, i cysty parazitů, houby, neobalené viry, zkrátka všechno.
- **Desinfekce** je postup, který ničí patogeny přítomné v daném prostředí. Protože spektrum patogenů je jiné v ordinaci praktického lékaře a jiné v TBC léčebně, je jiná i správné desinfekce.
- **Oproti klasickým představám existuje i chemická sterilizace a fyzikální desinfekce.**

Důsledek

- Co je **správně provedená sterilizace** jednou, je **správně provedená sterilizace** vždycky
- Co je **správně provedená desinfekce** za určitých podmínek, nemusí odpovídat definici **správně provedené desinfekce** za jiných podmínek, v jiném zařízení apod.

Proto má každé zdravotnické zařízení svůj vlastní protiepidemický řád s uvedením konkrétní používané desinfekce podle místních podmínek

Zásady správné dekontaminace (bez ohledu na typ metody)

1. Vybrat **vhodnou sterilizační/desinfekční metodu/prostředek**. „Vhodný“ znamená:
 - musí bezpečně **ničit ty organismy, které připadají v daném prostředí v úvahu** (u sterilizace ovšem to znamená, že musí ničit všechny mikroby)
 - **nesmí ničit desinfikovaný či sterilizovaný materiál** (povrch, ruce a podobně)
 - musí být **prakticky použitelný** (dostupný místně i cenově, musí ho zvládat personál apod.)

Zásady správné dekontaminace (bez ohledu na typ metody) – pokračování

- 2. Musíme použít dostatečnou intenzitu faktoru** (teplotu, intenzitu gama záření, koncentraci působící látky)
- 3. Příslušný faktor musí působit dostatečně dlouho** (*rozhoduje čistá doba působení faktoru, tj. např. u sterilizace se nepočítá doba zahřívání a chlazení, ale jen čistý čas působení nadprahové teploty*)

Sterilizace – příklady I

- **1. Sterilizace horkou parou pod tlakem** (autoklávování). Pára musí být právě nasycená (to znamená, že kdyby obsahovala jen nepatrně více vody, začala by se voda srážet). Hodí se na předměty ze skla, kovu, keramiky, kameniny, porcelánu, textilu, gumy a některých plastů. Teploty 121–134 °C.
- **2. Sterilizace horkým vzduchem** (u přístrojů s nucenou cirkulací vzduchu 180 °C 20 minut nebo 170 °C 30 minut nebo 160 °C hodinu). Hodí se na kovy, sklo, porcelán a kameninu.
- **3. Sterilizace horkou vodou pod tlakem** – již se v praxi nepoužívá

Autokláv

www.prodenta.cz



Horkovzdušné sterilizátory

www.optingservis.cz

www.veterinarniklinika.cz



Sterilizace – příklady II

- **4. Sterilizace gama zářením:** používá se většinou při průmyslové výrobě, např. rukavic na jedno použití.
- **5. Plasmová sterilizace** ve vysokofrekvenčním elektromagnetickém poli
- **6. Chemická sterilizace** parami formaldehydu nebo ethylenoxidem (musí být přesně dodržen postup). Používá se tam, kde nelze použít fyzikální metody.

Plazmový sterilizátor



Formaldehydový sterilizátor



Sterilizace – příklady III (co není ve vyhlášce)

- **7. Sterilizace ohněm** se používá prakticky jen u mikrobiologických kliček, protože většinu materiálů silně poškozuje. **Spalování** se hodí u odpadů.
- **8. Paskalizace** je sterilizace tlakem, používaná v potravinářství
- **9. Ostatní metody:** frakcionovaná sterilizace, filtrace roztoků aj. jsou speciální, používají se výjimečně

Vyšší stupeň desinfekce

- „**něco mezi**“ sterilizací a desinfekcí
- na rozdíl od sterilizace **nemusí zničit například cysty prvoků nebo vajíčka červů.**
- používán **glutaraldehyd, Sekusept nebo Persteril**
- koncentrace vždy jsou **vyšší než pro běžnou desinfekci**
- k **ošetřování flexibilních endoskopů**, kde nelze použít žádné metody sterilizace.

Dekontaminace endoskopů



Desinfekce v praxi

- Před použitím nové desinfekce je třeba **ověřit účinnost** – je uvedeno v tabulce či schvalovacím ověření (A = vegetativní formy bakterií a kvasinky, B = viry, C = spory, T = tuberkulózní mykobakterium, M = tzv. atypická mykobakteria, V = vláknité houby)
- **Každá desinfekce funguje na něco jiného** (předměty × ruce × povrchy apod.)
- Též je potřeba zkontrolovat **dobu desinfekce** (místo konkrétního času může být „z“ = „do zaschnutí“), koncentraci přípravku a způsob použití

Desinfekce – příklady 1

● **A. FYZIKÁLNÍ METODY**

● **1. Var:**

- a) za normálního tlaku – ve zdravotnictví alespoň 30 minut. V kuchyni i méně, ale jídlo se musí provařit (i uvnitř!)
- b) v tlakových hrncích – zkrácení času - ani v tom případě však nejde o sterilizaci!!!

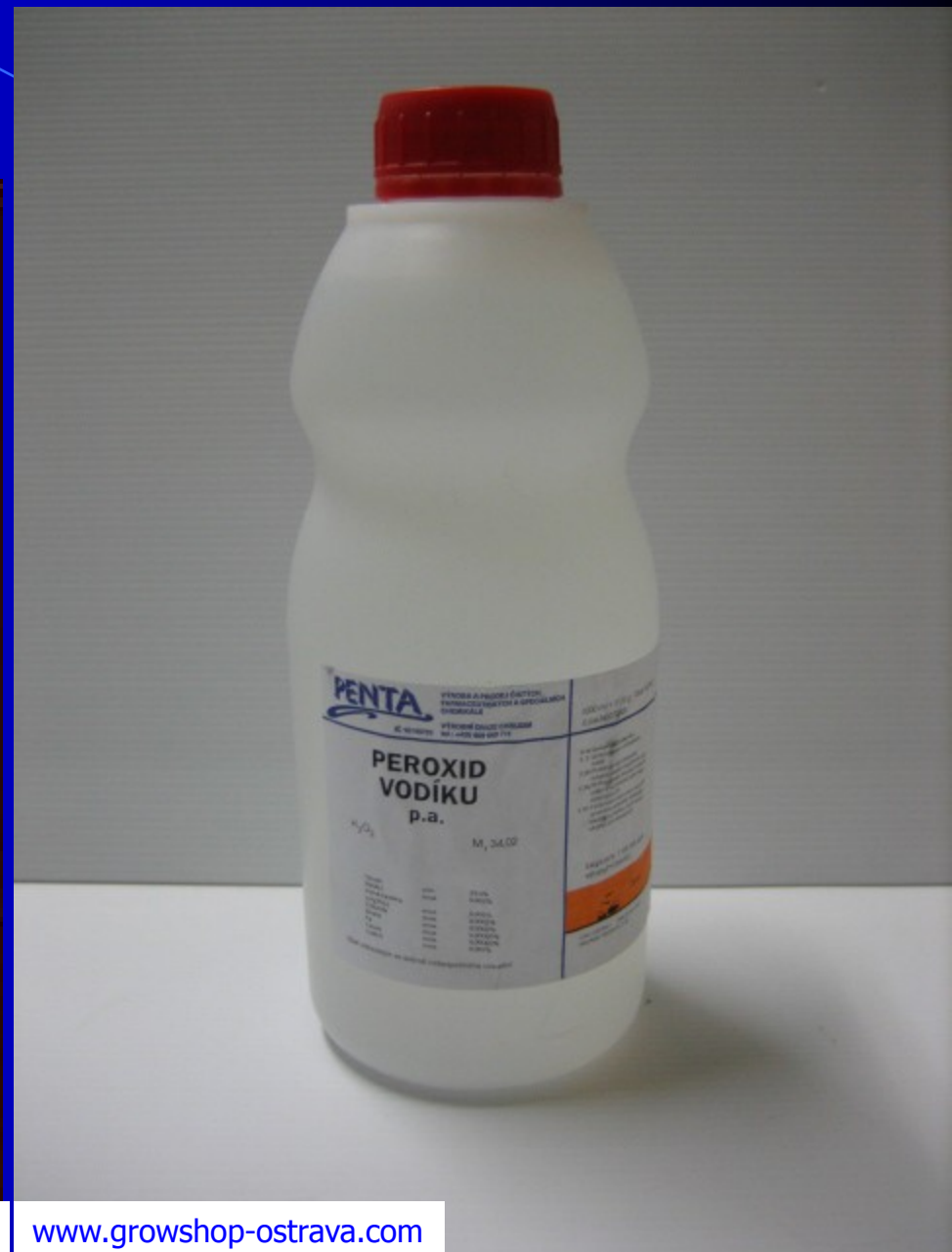
● **2. Jiné fyzikální metody** – filtrace, žíhání, slunění, UV záření apod.

Desinfekce – příklady 2

- **B. DESINFEKČNÍ PROSTŘEDKY**

- **3. Peroxidy:** kyselina peroctová (CH_3COOOH , u nás Persteril). Na spory, houby, a tuberkulózu; 0,5% roztok = vyšší stupeň desinfekce. Nevýhodou je agresivita, odbarvování textilií a nestabilita roztoků.
- **4. Peroxid vodíku (H_2O_2)** – podobný, méně agresivní, také ale méně účinný.

Peroxid vodíku



Peroctová kyselina



Desinfekce – příklady 3

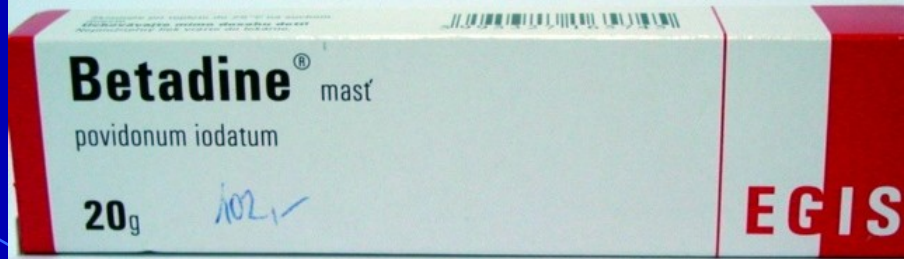
- **5. Halogenové preparáty** – chlornany:
 - chlornan sodný (NaOCl), u nás Savo
 - chlornan vápenatý (Ca(OCl)_2 ; chlorové vápno)
- **6. Chloramin** (Chloramin B; Chloraminy BM a BS jsou s přísadami).
- **7. Jodová tinktura + novější Jodonal B a Jodisol**, kde je jód vázán v komplexu. U nealergických pacientů by měl mít Jodonal B přednost před Ajatinem při ošetřování chirurgických ran.



Chlornan sodný a chloramin



Jodové preparáty



Klasické
jodové
pero také
dnes
obsahuje
jodisol,
ne
jodovou
tinkтуру



www.i-lekarna.cz

Desinfekce – příklady 4

- 8. **Manganistan draselný** se již neužívá.
- 9. **Formaldehyd** – ve směsích
- 10. **Kresol** (lysol) je účinný, jenže pro zápach a agresivitu se již téměř neužívá.
- 11. **Ethylalkohol** – pouze ve směsi, sám není příliš účinný; nejúčinnější je asi 70% vodný roztok,
- 12. **Tenzidy**: Orthosan BF 12
- 13. **Ajatin** – běžný pro desinfekci pokožky, méně účinný
- 14. **Septonex** – spíše antiseptikum.
- 15. **Anorganické kyseliny a louhy**, těžké kovy aj.
- 16. **Kombinované přípravky**, např. Incidur

Alkoholové prostředky

www.eshop.zdravmat.sk

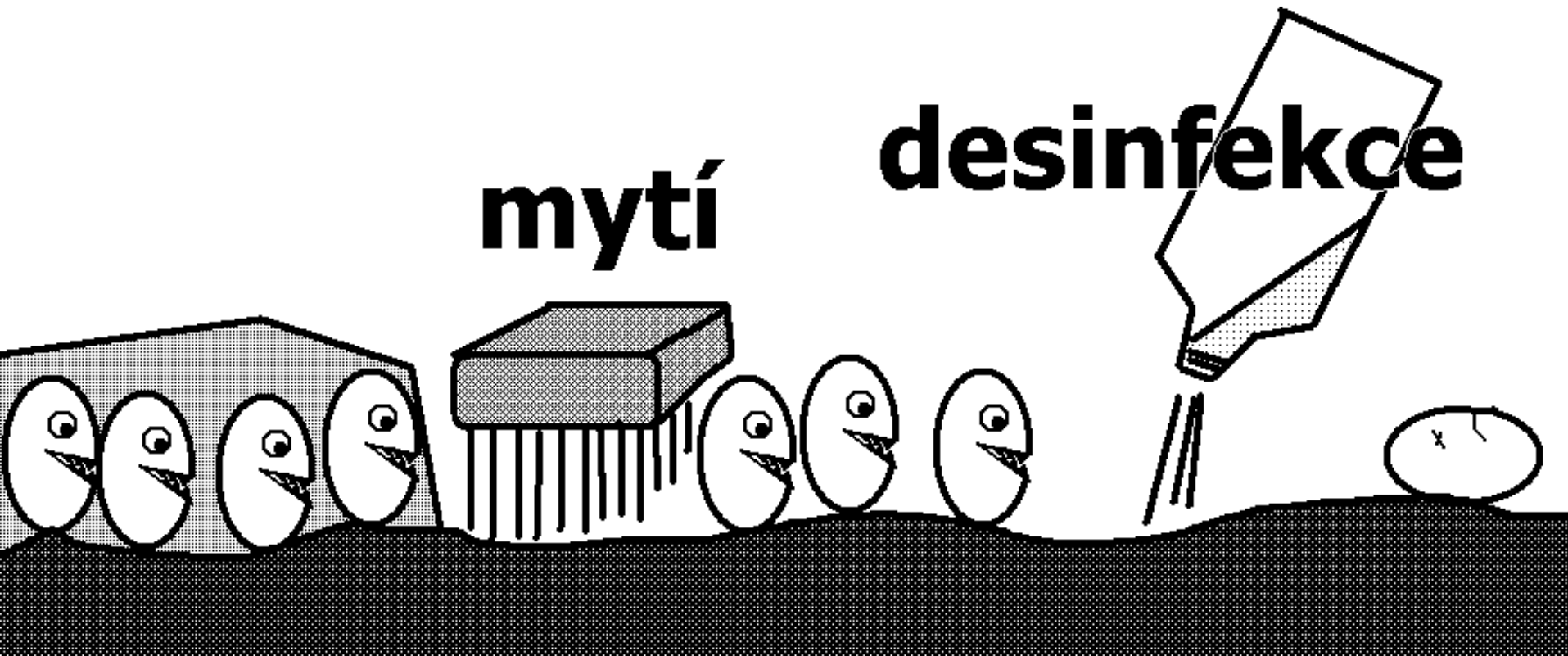


Střídání desinfekce

- Na desinfekční prostředky nevzniká pravá rezistence jako na antibiotika, **bakterie se však mohou stát dočasně nevnímavými** vůči působení určitých látek
- Ve zdravotnických zařízeních tedy bývá předepsáno **střídání desinfekce** (např. jeden prostředek 1.–15. den v měsíci, druhý prostředek 16.–31. den)
- Důležité je střídat **látky s různými účinnými složkami**

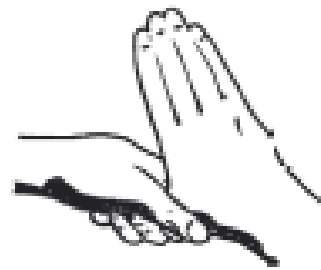
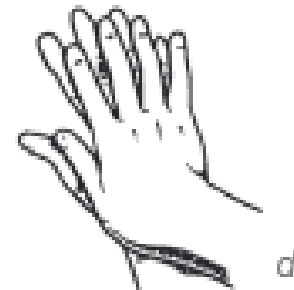
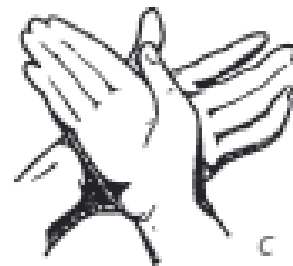
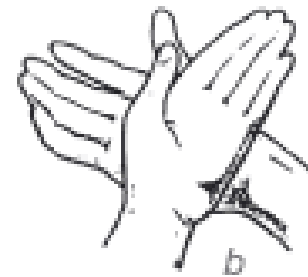
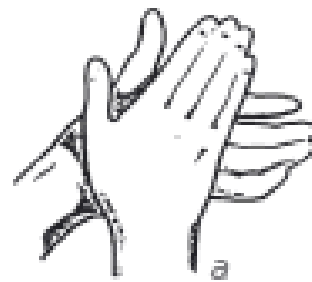
Desinfekce a čištění

- Pozor! Čištění nenahrazuje desinfekci, desinfekce nenahrazuje čištění! Existují ovšem i prostředky, které mají účinky mycí i desinfekční



Velmi důležitá je správná technika mytí či desinfekce rukou!

- *Často se zapomíná*
 - *na kůži nad klouby*
 - *na hřbetu ruky*
 - *na „věštecové“ čáry*
 - *na dlani*
 - *na palec!*



Před a po dekontaminaci

- **Před dekontaminací** je často nutná příprava – mechanické očištění, zajištění, aby dekontaminace správně proběhla. Tyto postupy opět přesně upravuje vyhláška
- **Po dekontaminaci** je v některých případech nutno učinit určité kroky (např. odvětrat zbytek působící chemikálie). Je nutno dbát na pravidla uchovávání dekontaminovaných předmětů.
- **Uchovávání** dekontaminovaných předmětů (jak dlouho vydrží sterilní) rovněž upravuje vyhláška

Kontrola účinnosti desinfekce

- **Orientačně – smyslově**, např. pomocí charakteristického zápachu
- **Stanovení skutečné koncentrace** desinfekčních prostředků (chemicky)
- **Biologicky** tak, že se po provedení desinfekce provede z daného místa stěr nebo lépe otisk. Hodnotí se nejen zda něco vyrostlo, ale také co vyrostlo (*nárůst nepatogenních mikrobů nevadí – přece kontrolujeme účinnost desinfekce ☺*)

Kontrola účinnosti sterilizace

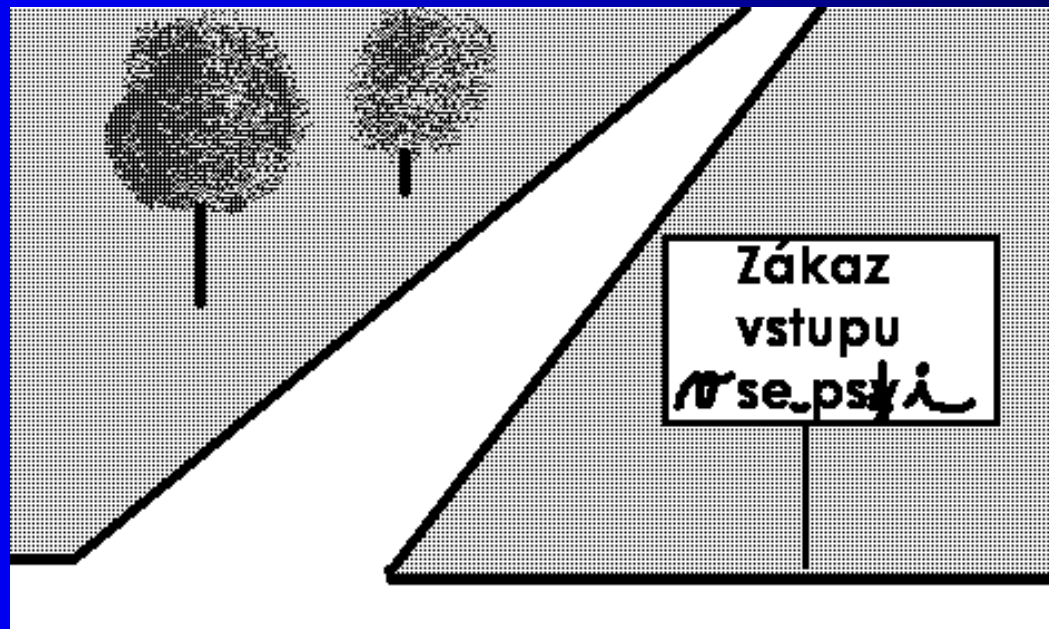
- **Fyzikálně** se používá např. více nezávislých způsobů měření teploty
- **Chemická kontrola sterilizace** využívá indikátorů, které při určité teplotě mění vlastnosti (např. zbarvení)
- **Způsob biologický** užívá odolné kmeny rodu *Bacillus*. Ty absolvují celý cyklus a pak se zjišťuje, zda přežily, tím, že je zkoušíme kultivovat v tekuté půdě

Biologický způsob – co obnáší

- Pro tuto metodu existují **živé, ale vysušené kmeny v podobě „peciček“**. Ty se rozmístí do sterilizátoru rovnoměrně na několik (4 až 12, podle velikosti sterilizátoru) míst
- **Poté se kmeny pošlou do laboratoře.** Zde se kultivují ve speciálních bujónech – je-li přístroj v pořádku, bujon musí zůstat čirý
- Používají se **odolné sporující kmeny** *Bacillus subtilis* a *Bacillus stearothermophilus*

Pojmy asepse a antiseptise

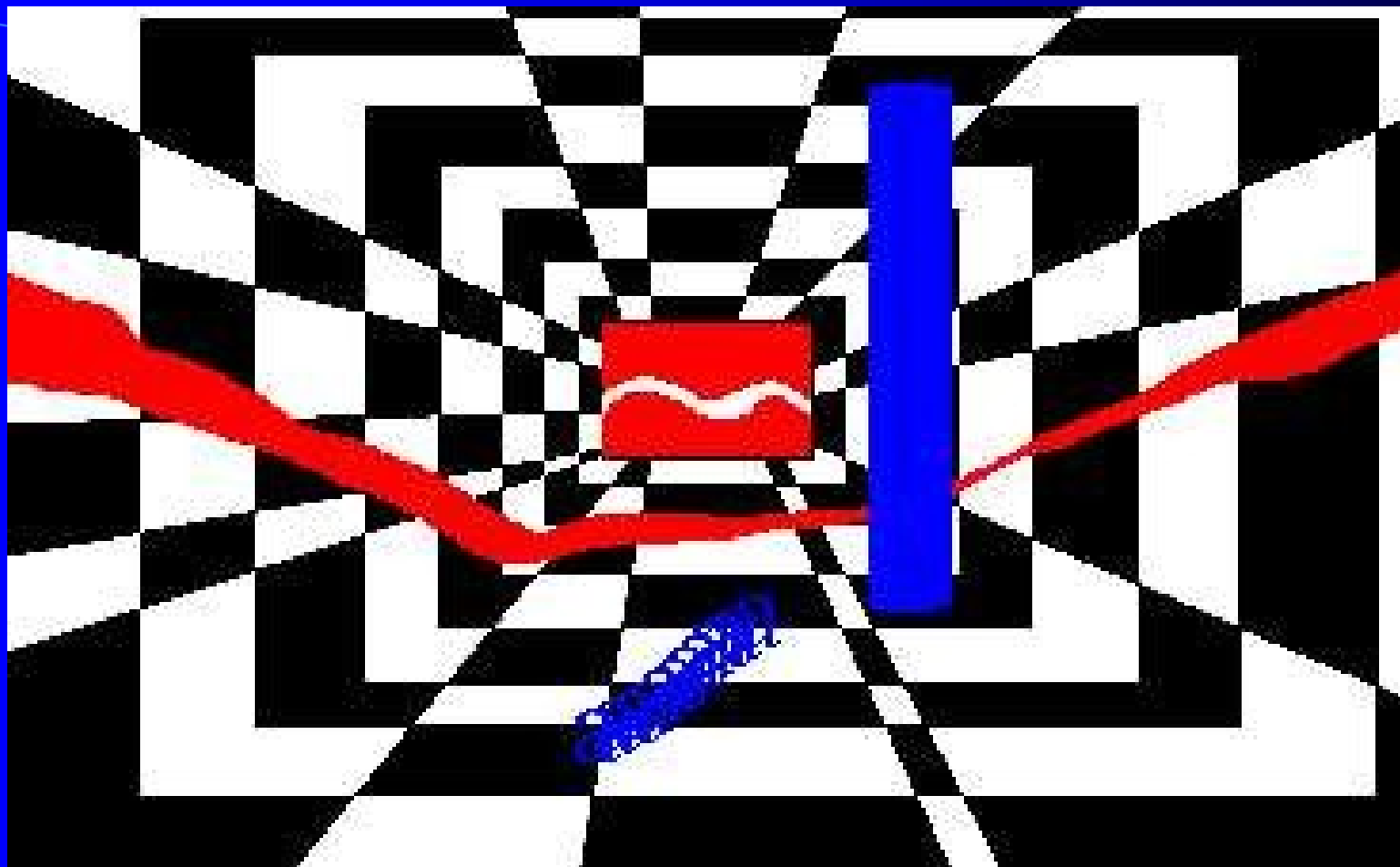
- **Asepse:** pasivně brání vniknutí infekce do takového prostředí
- **Antiseptise:** postupy, které aktivně zasahují proti infekci



Konec první části



2. Boj uvnitř těla



aneb působení antimikrobiálních látek

Druhy antimikrobiálních látek

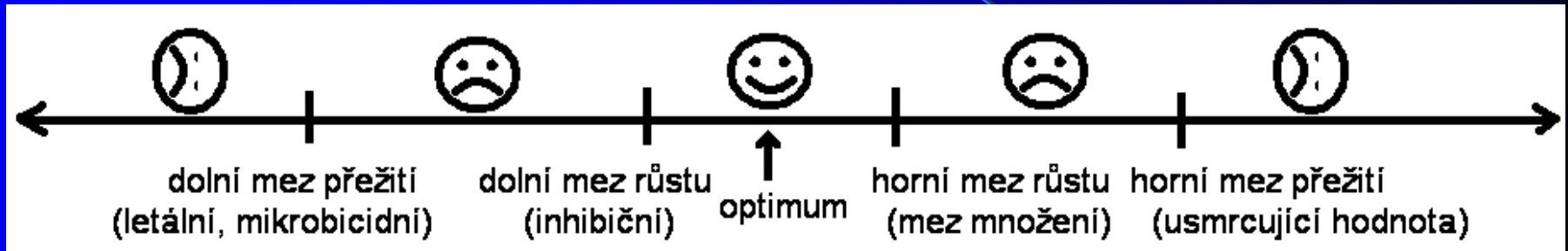
- Látky působící celkově:
 - Antiparazitární látky proti parazitům
 - Antimykotika proti kvasinkám a vláknitým houbám
 - Antivirotika proti virům
 - Antituberkulotika proti mykobakteriím
 - Antibiotika proti bakteriím (přírodního původu)
 - Antibakteriální chemoterapeutika také proti bakteriím, ale syntetická

V poslední době se stírají rozdíly mezi posledními dvěma
- Látky působící lokálně: antiseptika

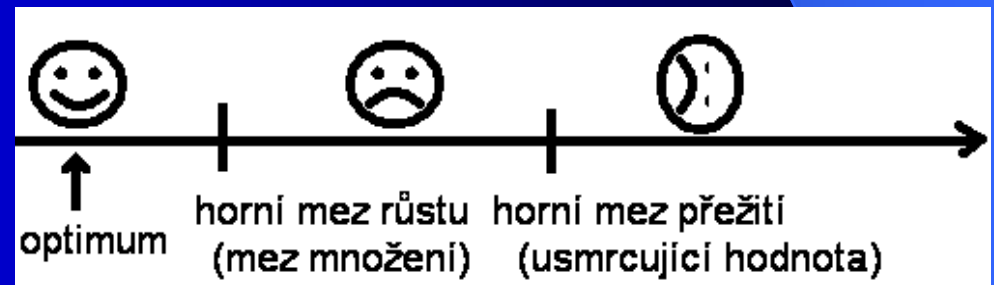
Ještě desinfekce, nebo už antiseptikum?

- **Hranice** mezi desinfekčním prostředkem a antiseptickým prostředkem je **neostrá**.
- Zpravidla se za desinfekci ještě považuje **působení na neporušenou kůži**.
- **Aplikace do rány** už znamená užití antimikrobiální látky (antiseptika)
- *Důsledky jsou i **legislativní**: dekontaminační prostředky schvaluje hlavní hygienik, antimikrobiální látky stejně jako ostatní léky **SÚKL***

U chemických látek (desinfekce, antibiotika) nemají smysl podnulové hodnoty



- 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

MIC, MBC, primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb

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

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

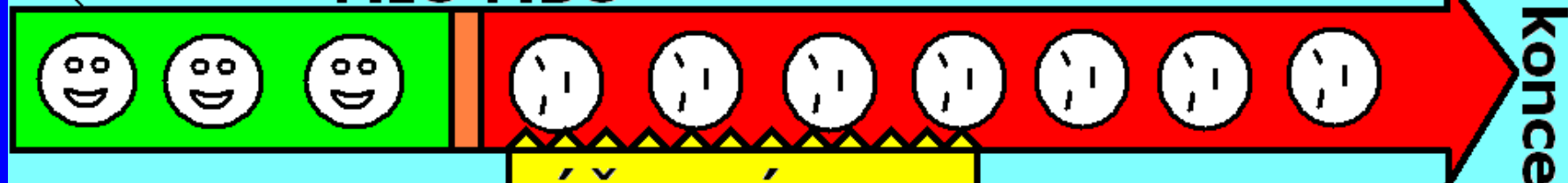
Primárně baktericidní jsou atb, kde MIC a MBC jsou si téměř rovny

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

Primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb

Primárně baktericidní atb

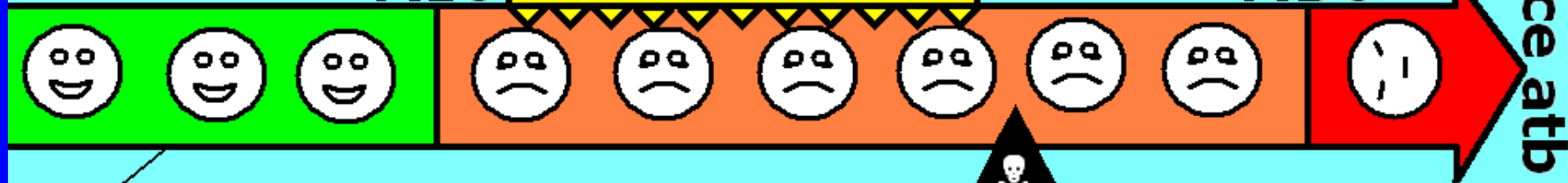
MIC MBC



LÉČEBNÉ
KONCENTRACE

MIC

MBC



toxická pro makroorgs.

Primárně bakteriostatické atb

Mechanismy působení antibiotik

- Na buněčnou stěnu (baktericidní)
 - Betalaktamová antibiotika
 - Glykopeptidová antibiotika (částečně)
- Na cyt. membránu – polypeptidy (baktericidní)
- Na nukleovou kyselinu – chinolony (baktericidní)
- Na proteosyntézu: aminoglykosidy (baktericidní); makrolidy, tetracykliny, linkosamidy, amfenikoly (bakteriostatické)
- Na metabolismus – sulfonamidy, bakteriostatické

PRIMÁRNĚ BAKTERIOSTATICKÁ ATB U ZÁVAŽNÝCH AKUTNÍCH STAVŮ NE!

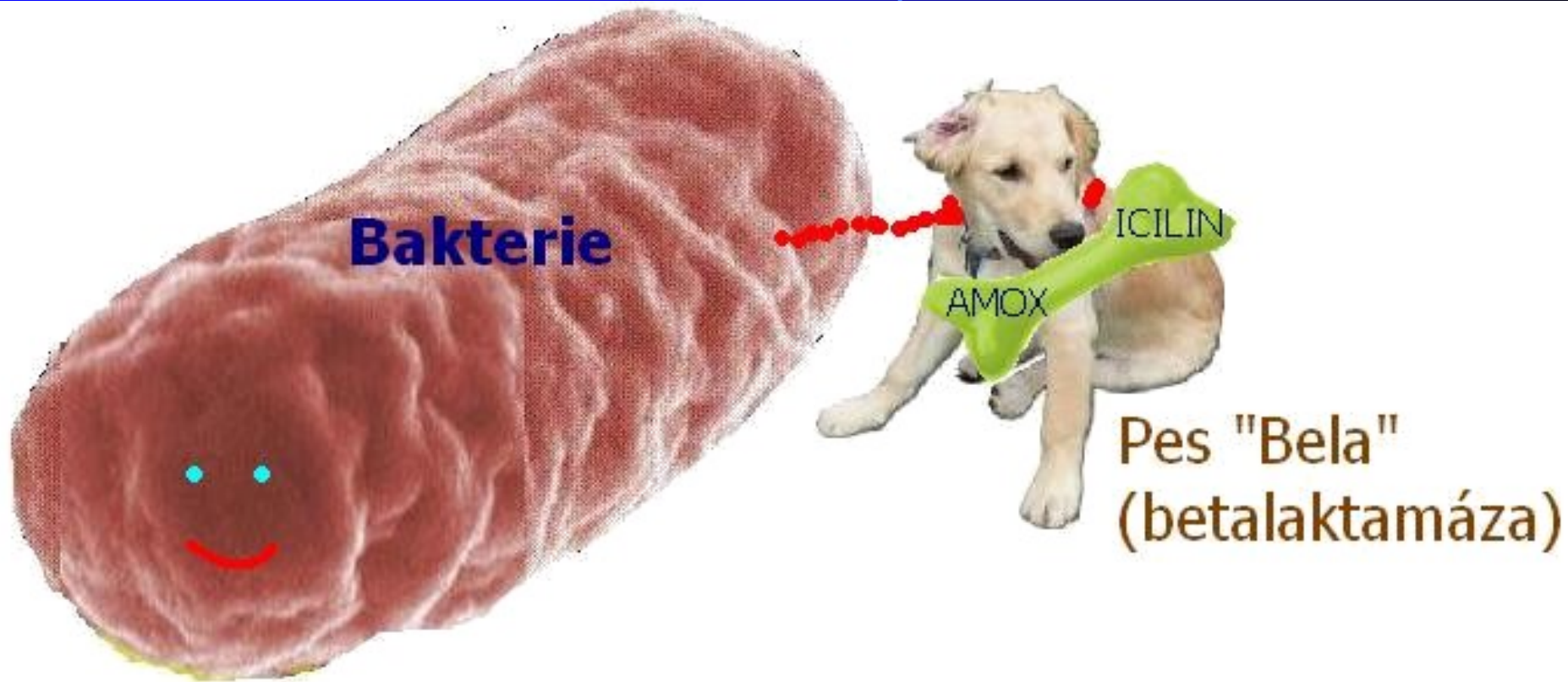
Betalaktamová antibiotika

- Působení na buněčnou stěnu
- Jsou baktericidní, působí však jen na rostoucí bakterie, které si budují stěnu
- Jsou téměř netoxické (lidské buňky stěnu nemají), ale mohou alergizovat
- Patří sem:
 - Peniciliny
 - Cefalosporiny
 - Monobaktamy
 - Karbapenemy

Penicilinová antibiotika

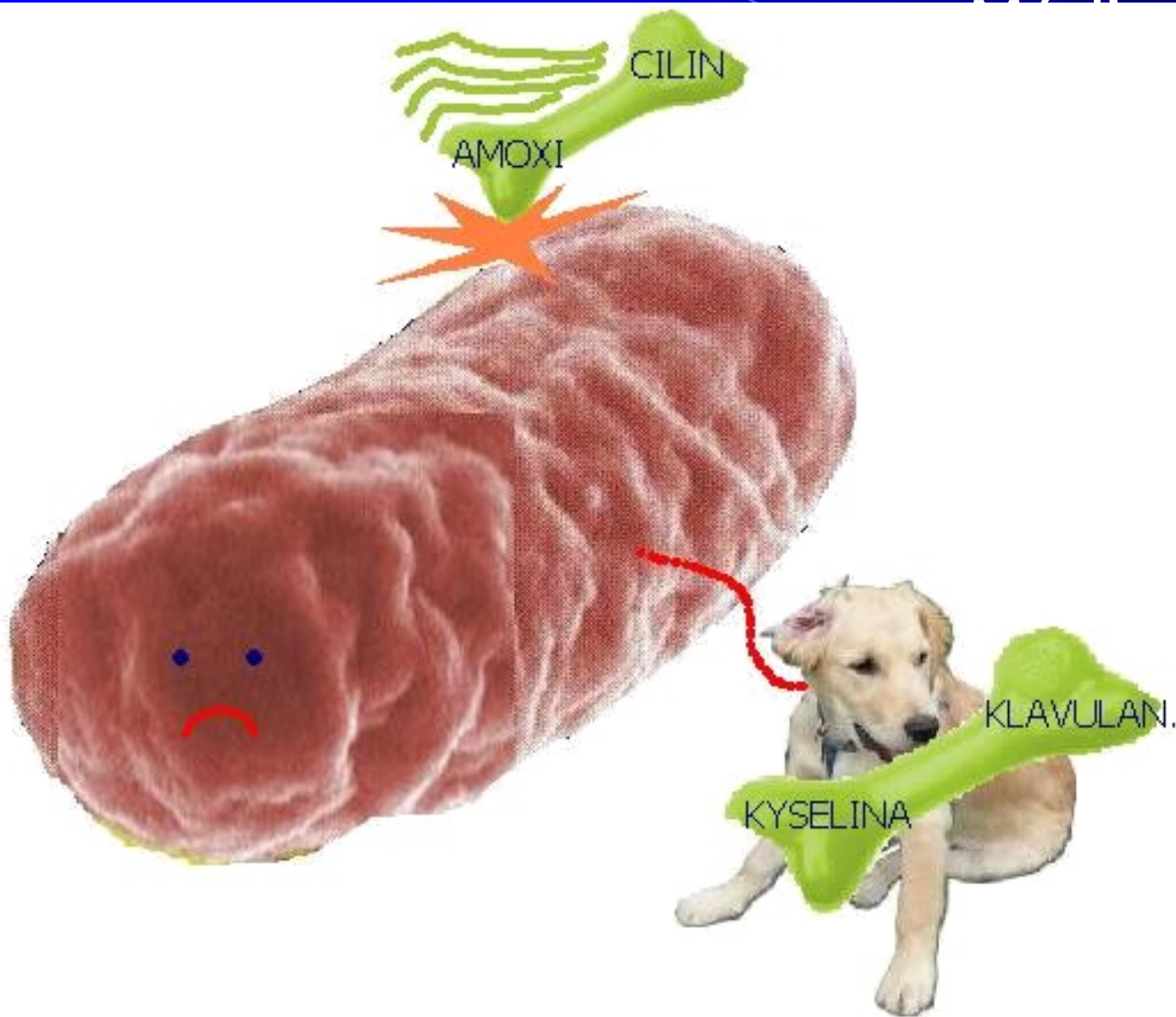
- Klasický „Flemingův penicilin“ je stále dobrý např. na angíny. Existuje injekční (G-penicilin) a tabletová (V-penicilin) forma
- Oxacilin – na stafylokoky (*v zahraničí meticilin*)
- Ampicilin a amoxicilin – na některé enterobakterie, enterokoky a další mikroby
- Další rozšíření spektra: piperacilin, tikarcilin apod.
- Peniciliny potencované inhibitory betalaktamáz (viz dále): amoxicilin + kyselina klavulanová, ampicilin + sulbaktam

Inhibitory betalaktamáz – 1



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

Inhibitory betalaktamáz – 2



k
máza na
aktivnější
zvolí si
antibiotikum
e
e působit.

Ukázky penicilinů

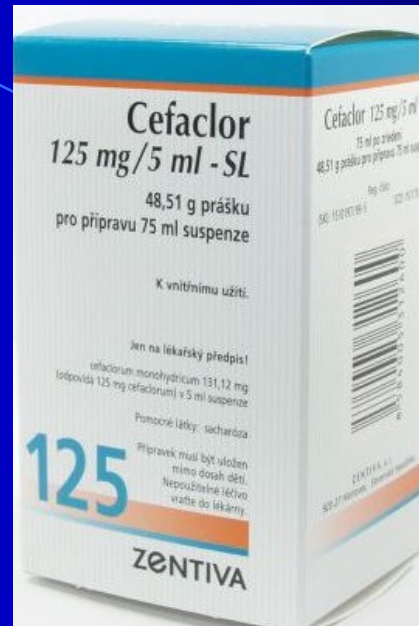


Všechny fotografie antibiotik převzaty z AISLP na intranetu FN USA

Cefalosporiny

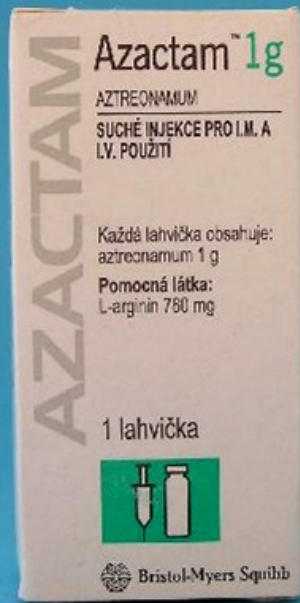
- Příbuzné penicilinům, přesto nebývají zkřížené alergické reakce, i když je nutná opatrnost.
- **I. generace:** hlavně na G+ bakterie, např. cefalexin (CEFACLEN)
- **II. generace:** lepší působení i na G- bakterie, např. cefuroxim (ZINNAT, ZINACEF)
- **III. generace:** působení i na některé rezistentní G- bakterie (ceftriaxon, cefotaxim)
- **IV. generace:** rezervní na velmi rezistentní mikroby, např. cefepim (MAXIPIME)

Ukázky cefalosporinů



„Nové betalaktamy“

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



Glykopeptidová antibiotika

- Působí také na syntézu buněčné stěny, nejsou však 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)





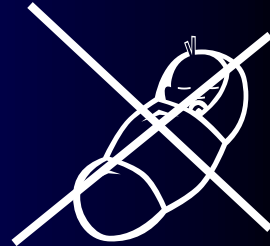
Polypeptidová antibiotika



- 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 už jen antituberkulotikum.
Užívá se gentamicin, netilmicin, amikacin
- Neomycin s bacitracinem = framykoin
(neomycin je příliš toxický, proto jen lokálně)
*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.
- **II. generace:** roxithromycin (RULID); josamycin (WILPRAFEN) a spiramycin se příliš nepoužívají
- **III. generace:** klarithromycin (KLACID), azithromycin (SUMAMED). Azithromycin je vlastně 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* – riziko pseudomembranosní enterokolitidy

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

Chloramfenikol (amfenikoly)

- Široké spektrum a nepříbuznost s jinými atb
- Vynikající průnik do likvoru
- Avšak: je výrazně hematotoxický (ovlivnění krvetvorby)

Analoga kyseliny listové

- Nejběžnější je sulfametoxazol v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem trimetoprimem – ko-trimoxazol – BISEPTOL...
- Bakteriostatická, špatný průnik do tkání

Nitrofurantoin (a nifurantel)

- Působí na metabolismus cukrů. Je bakteriostatický. Má poměrně široké spektrum
- Užívá se na močové infekce. Má však závažné nežádoucí účinky: poruchy GIT aj.

Nitroimidazoly

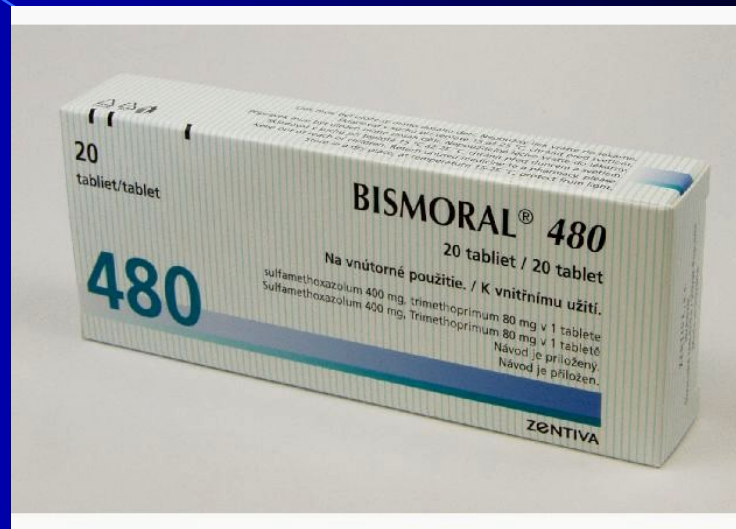
- Působí na syntézu nukleových kyselin u anaerobních bakterií. Kromě nich ale působí také na prvoky (*T. vaginalis*, *E. histolytica*)
- Používá se metronidazol (KLION, ENTIZOL, EFLORAN) a ornidazol (AVRAZOR, TIBERAL)

Další skupiny antibakteriálních látek

Stále jsou vyvíjeny nové látky. Např.:

- Linezolid – perspektivní protistafylokokové atb
- Tigecyklin – širokospektré nové antibiotikum
- Quinupristin + dalfopristin – nová dvojkombinace

Ukázky co-trimoxazolu a nitroimidazolů



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)

Mechanisms of resistance

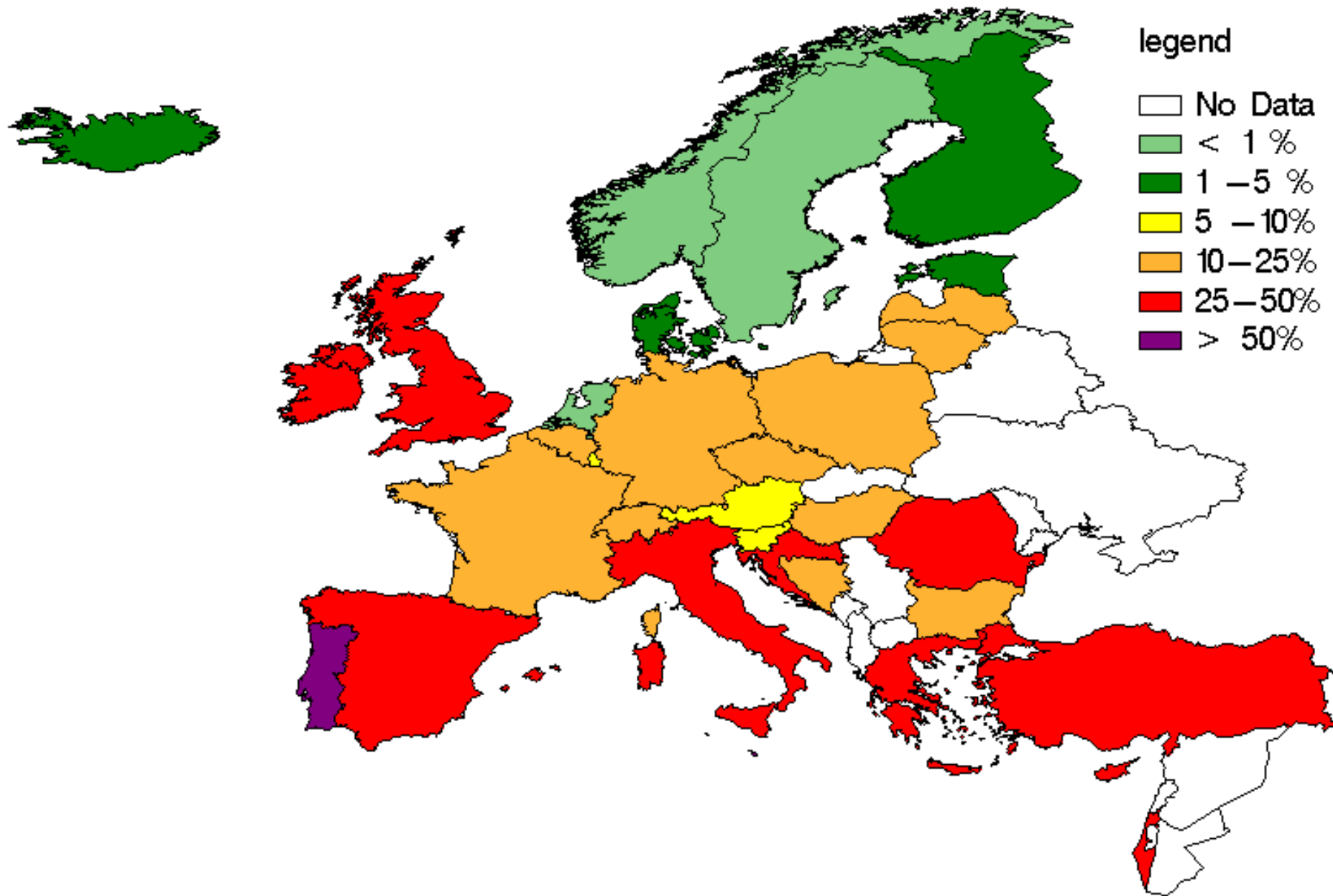
- Microbe **prevents entry** of antibiotic into the cell
- Microbe **actively expels** antibiotic from the cell
- Microbe offers antibiotic a **false receptor**
- Microbe **enzymatically cleaves** antibiotic (for example, beta-lactamase cleaves beta-lactam antibiotics)

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

Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2008

(c) EARSS



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.

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“. Zde patientský „MRSA-kit-bag“

www.healthtec.co.uk/mrsa.htm



Obavy veřejnosti

- 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

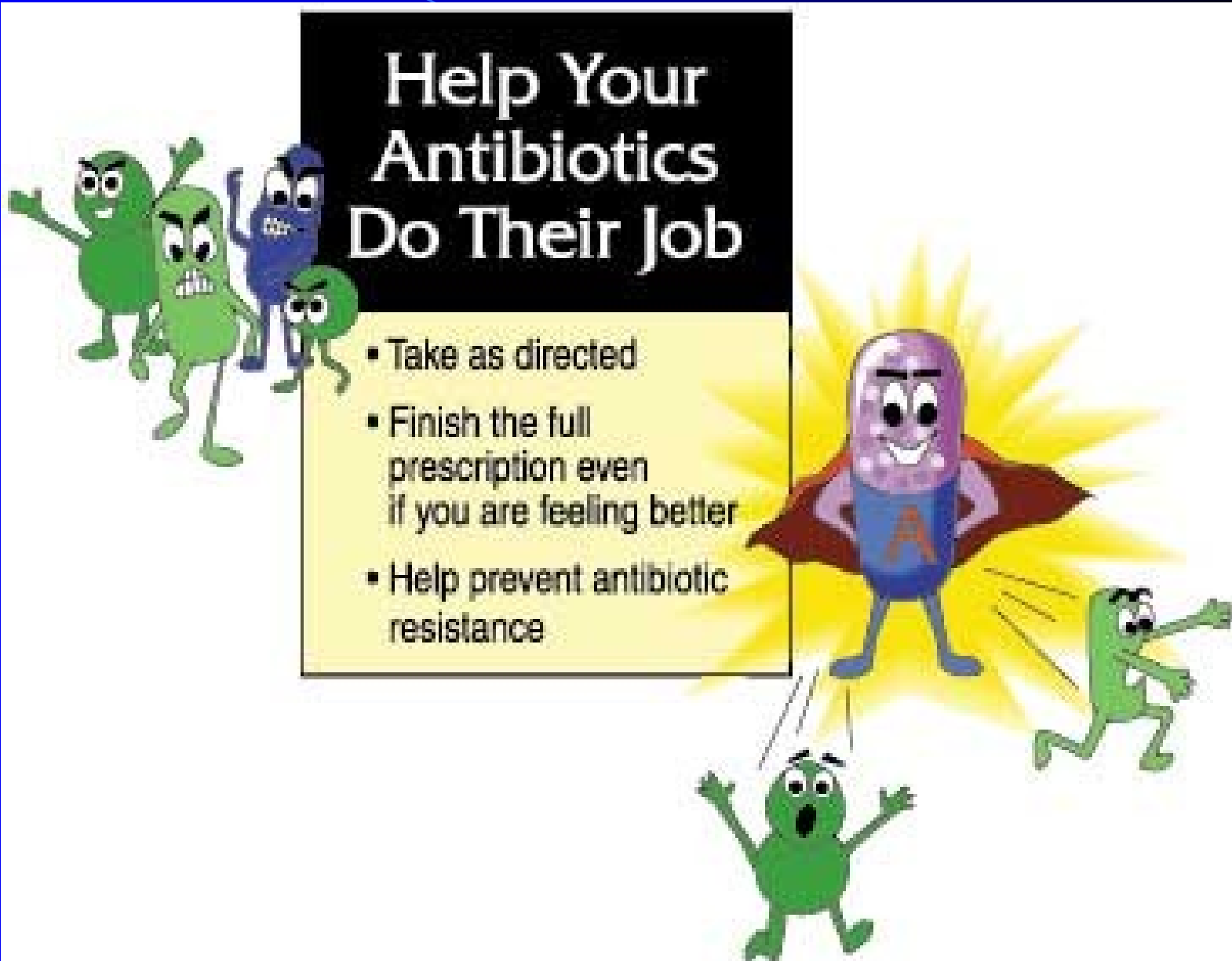
Tolik pan primář Jindrák, další rozvinutí jednotlivých bodů už je moje 😊

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

Netýká se jen zdravotníků

Existují kampaně cílené na širokou veřejnost.



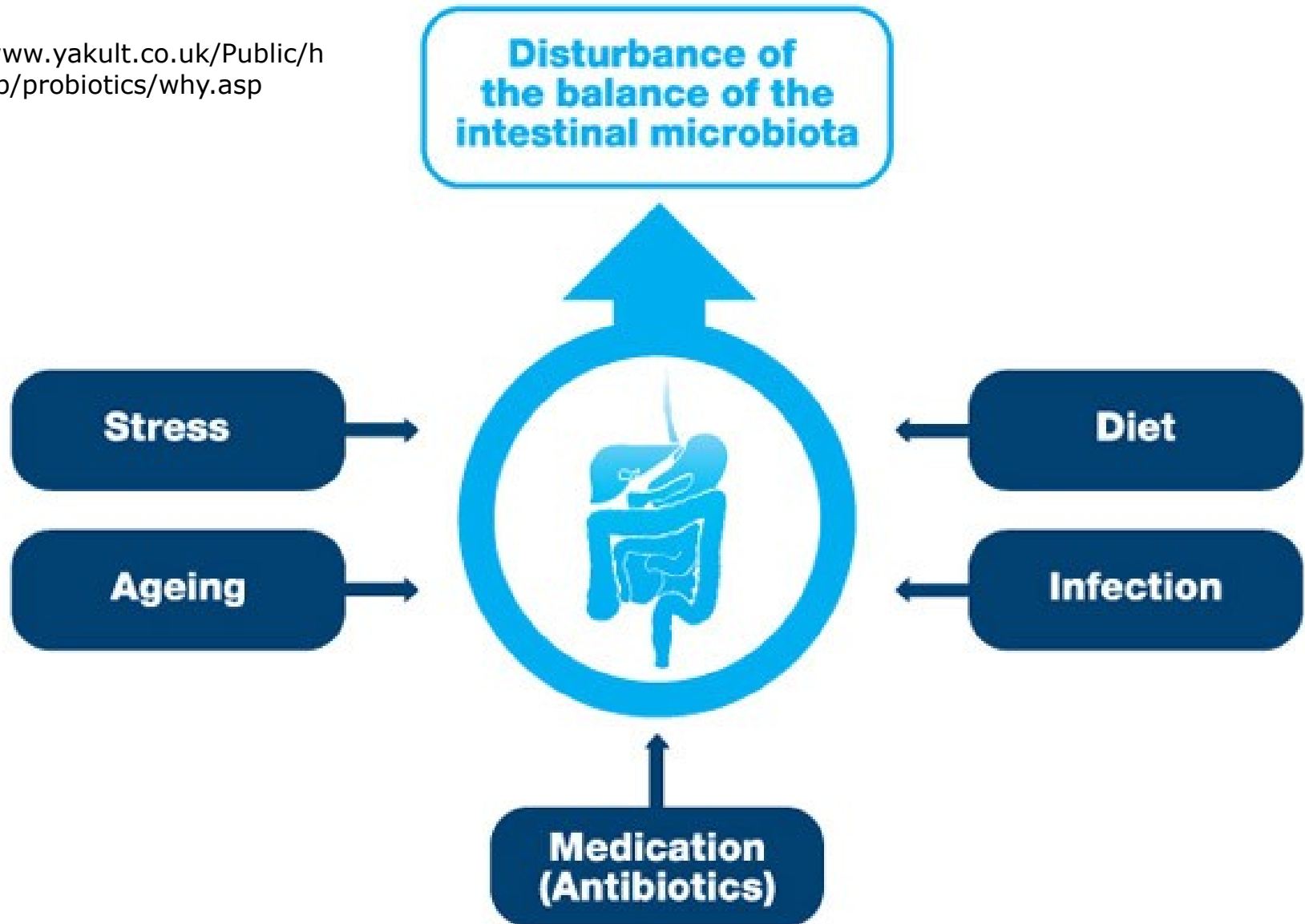
The graphic features a central black box with the text 'Help Your Antibiotics Do Their Job' in white. Below this box is a yellow box containing three bullet points: 'Take as directed', 'Finish the full prescription even if you are feeling better', and 'Help prevent antibiotic resistance'. To the left of the black box, four cartoon germs (green and blue) are shown. To the right, a purple superhero character with a red cape and a blue 'A' on his chest stands with arms outstretched, surrounded by a bright yellow sunburst. Below the superhero, two green germs are shown running away in fear, one with its mouth open in a scream.

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 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 bylo po ruce“



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 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 jen to, že je 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. 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

Metody zjišťování citlivosti in vitro

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

Difúzní diskový test

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

Difúzní diskový test

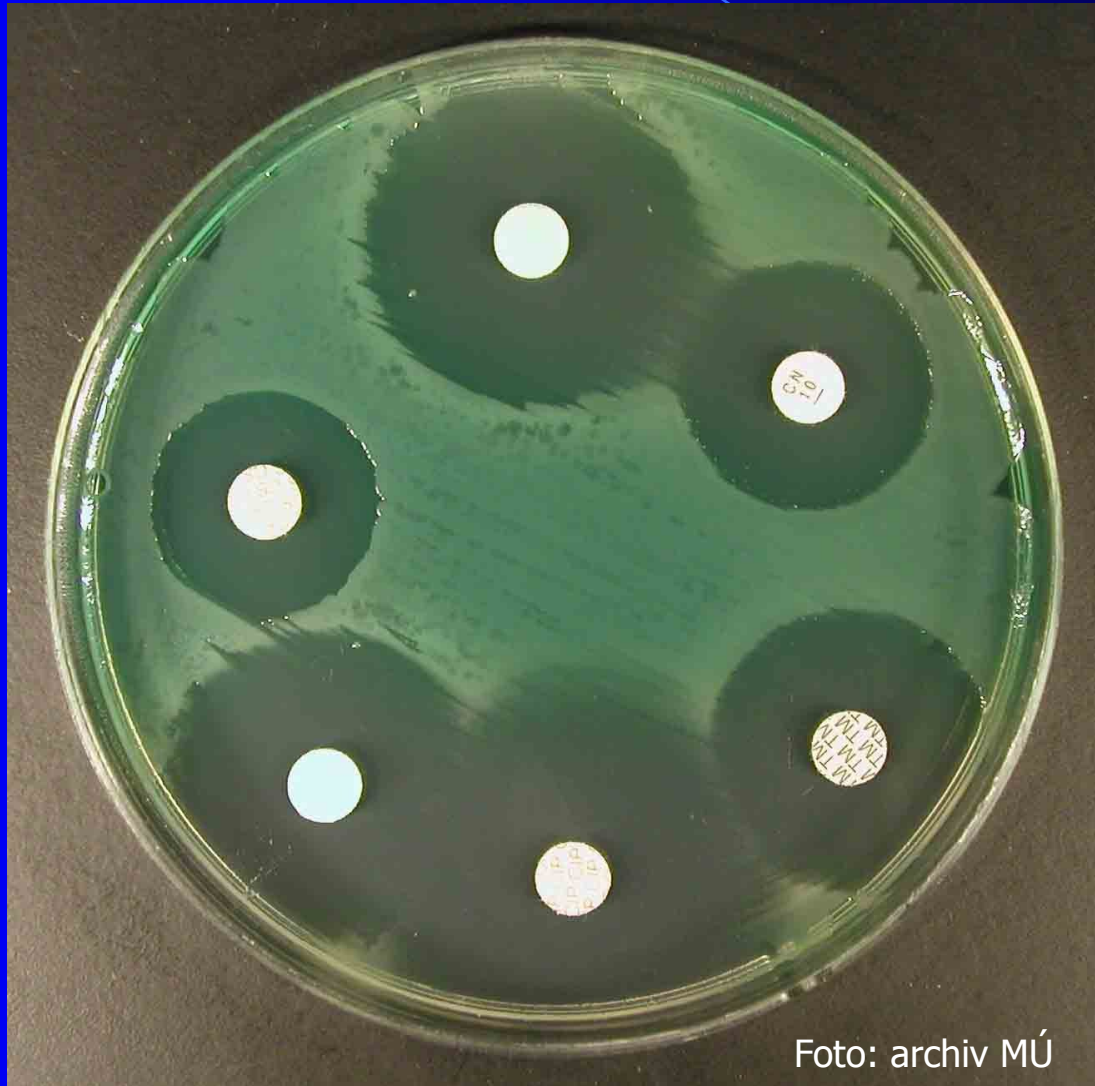


Foto: archiv MÚ

E-testy

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



Mikrodiluční test

- Atb je v řadě důlků v plastové destičce, koncentrace postupně klesá
- Nejnižší koncentrace, která inhibuje růst, představuje hodnotu MIC
- Zjištěné hodnoty MIC se pak porovnávají s tzv. breakpointem, tím se ověří, je jestli lze antibiotikum použít pro léčbu
- Jedna destička se zpravidla použije pro jeden kmen, např. 12 antibiotik, každé v 8 různých koncentracích

Mikrodiluční test – ukázka

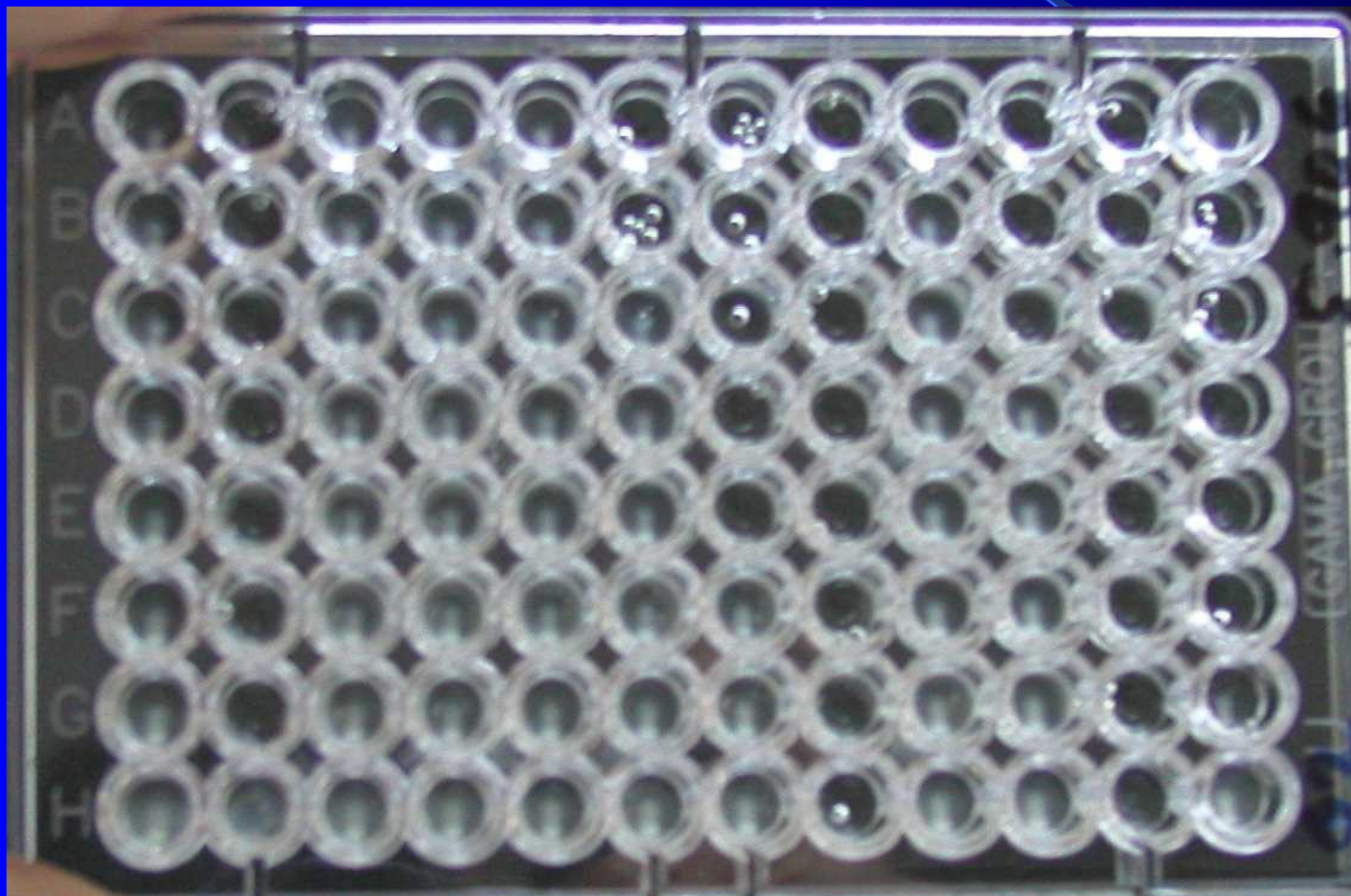
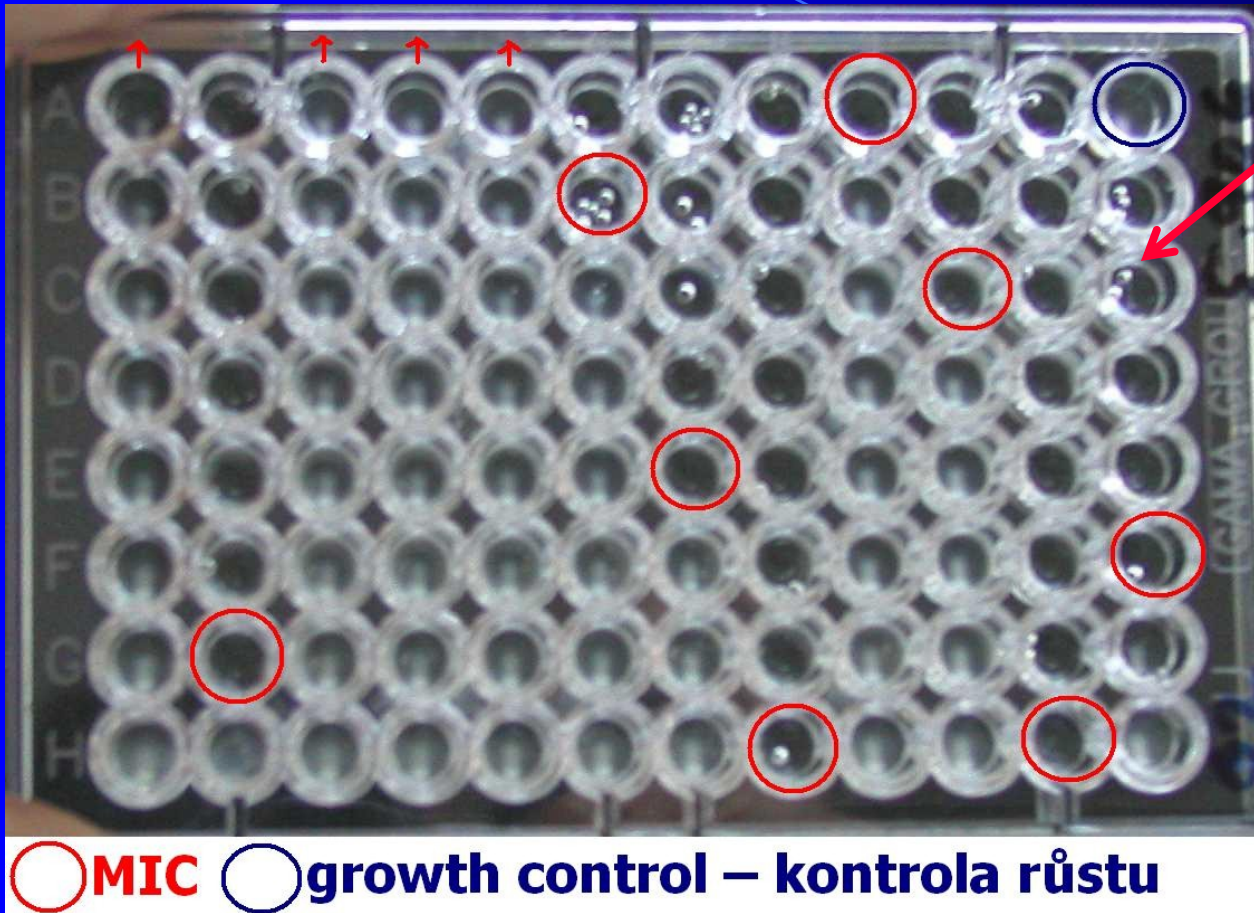


Foto O.
Z.

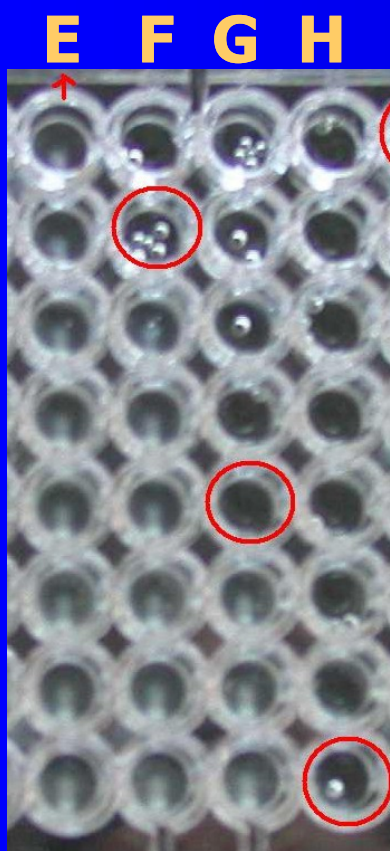
Mikrodiluční test – odečítání



Někdy se v důlcích mohou objevit bublinky – při odečítání si jich nevšimáme

- Ve sloupcích 1, 3, 4 a 5 je hodnota MIC příliš vysoká než aby mohla být změřena.

Příklad odečítání



E	F	G	H
32	64	128	64
>16<	32	64	32
8	>16<	>32<	16
4	8	16	>8<
2	4	8	4
1	2	4	2
0,5	1	2	1
0,25	0,5	1	0,5

- E: MIC >32, breakpoint = 16, závěr: rezistentní
- F: MIC = 32, breakpoint = 16, závěr: rezistentní
- G: MIC = 8, breakpoint = 32, závěr: citlivý
- H: MIC ≤ 0,5, breakpoint = 8, závěr: citlivý

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.



Děkuji za
pozornost

SNEEZING?

ACHY?

STUFFY?

STUFFY?

SNEEZING?

ACHY?

ACHY?

STUFFY?

SNEEZING?

THINK YOU NEED AN ANTIBIOTIC?

THINK AGAIN

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

In fact, taking an antibiotic for viruses like a cold or the flu can actually be harmful.

Talk to your doctor about the proper use of antibiotics or visit www.caqh.org/antibioticsinfo for more information.

CAQH STANDARDS FOR
ANTIBIOTIC
QUALITY