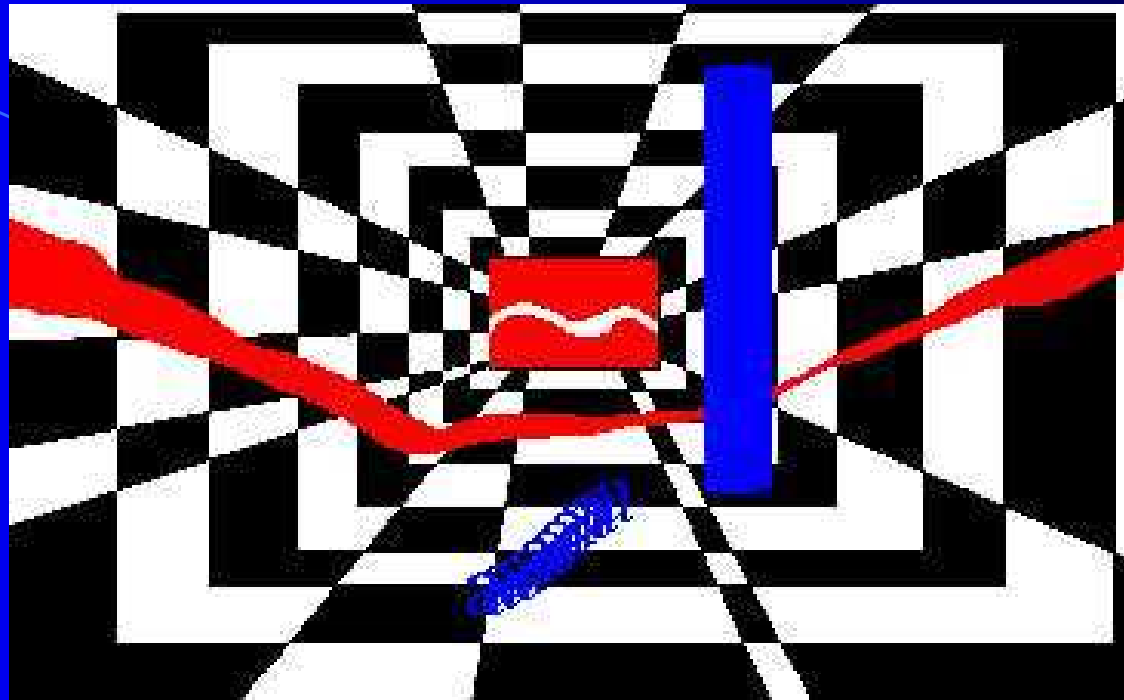


# Antimikrobiální látky



Klinická mikrobiologie – BZKM021p + c

Týden 4

Ondřej Zahradníček

# Možnosti „boje“ s mikroby

- **Imunizace** – využívá přirozených mechanismů makroorganismu
- **Dekontaminační metody** – hrubé fyzikální a chemické vlivy, působení vně organismu
- **Antimikrobiální látky** – jemné, cílené působení uvnitř organismu s cílem maximálního zásahu mikroba a minimálního vlivu na makroorganismus

# Ještě dekontaminace, nebo už antimikrobiální látka?

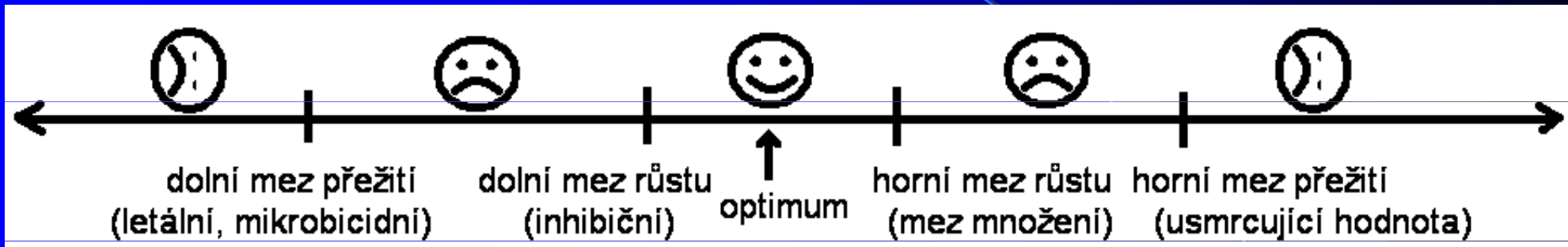
- **Hranice** mezi dekontaminačními metodami a antimikrobiálními látkami je **neostrá**.
- Zpravidla se za dekontaminaci ještě považuje působení na neporušenou kůži.
- **Aplikace do rány** už znamená užití antimikrobiální látky (antiseptika)
- Důsledky i **legislativní**: dekontaminační prostředky schvaluje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

# Druhy antimikrobiálních látek

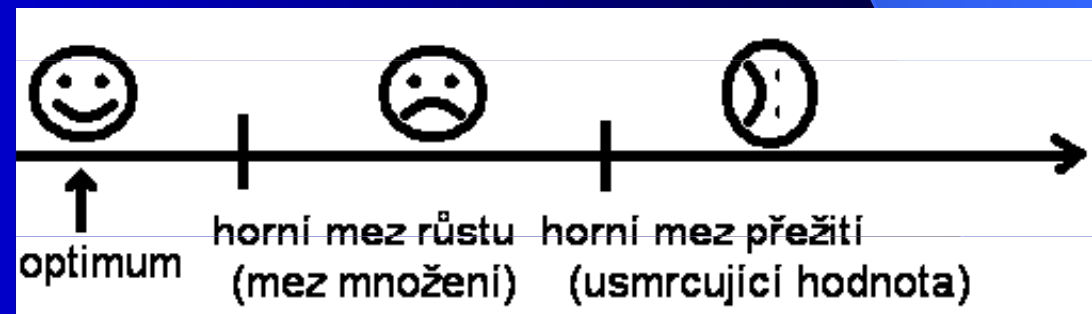
- Látky působící celkově:
  - Antiparazitární látky proti parazitům
  - Antimykotika proti kvasinkám a vláknitým houbám
  - Antivirotika proti virům
  - Antituberkulotika proti mykobakteriím
  - Antibiotika proti bakteriím (přírodního původu)
  - Antibakteriální chemoterapeutika také proti bakteriím,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

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

# 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

# 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.

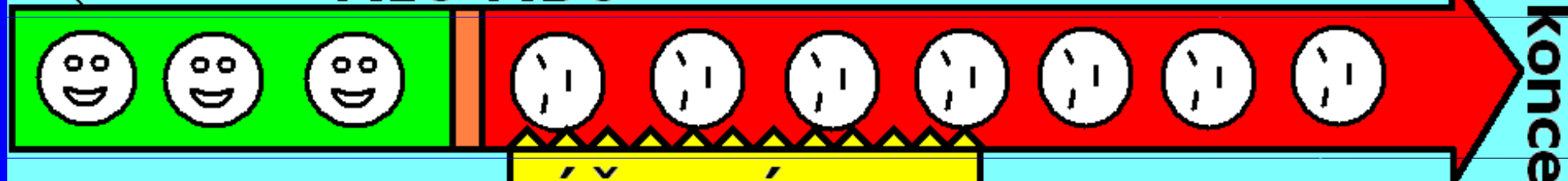
**Primárně baktericidní** jsou atb, kde MIC a MBC jsou si téměř rovny

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

# Primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb

Primárně baktericidní atb

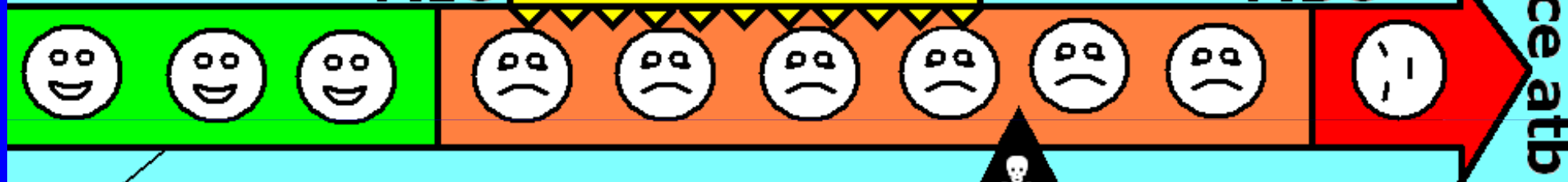
MIC MBC



LÉČEBNÉ KONCENTRACE

MIC

MBC



toxicita 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!**

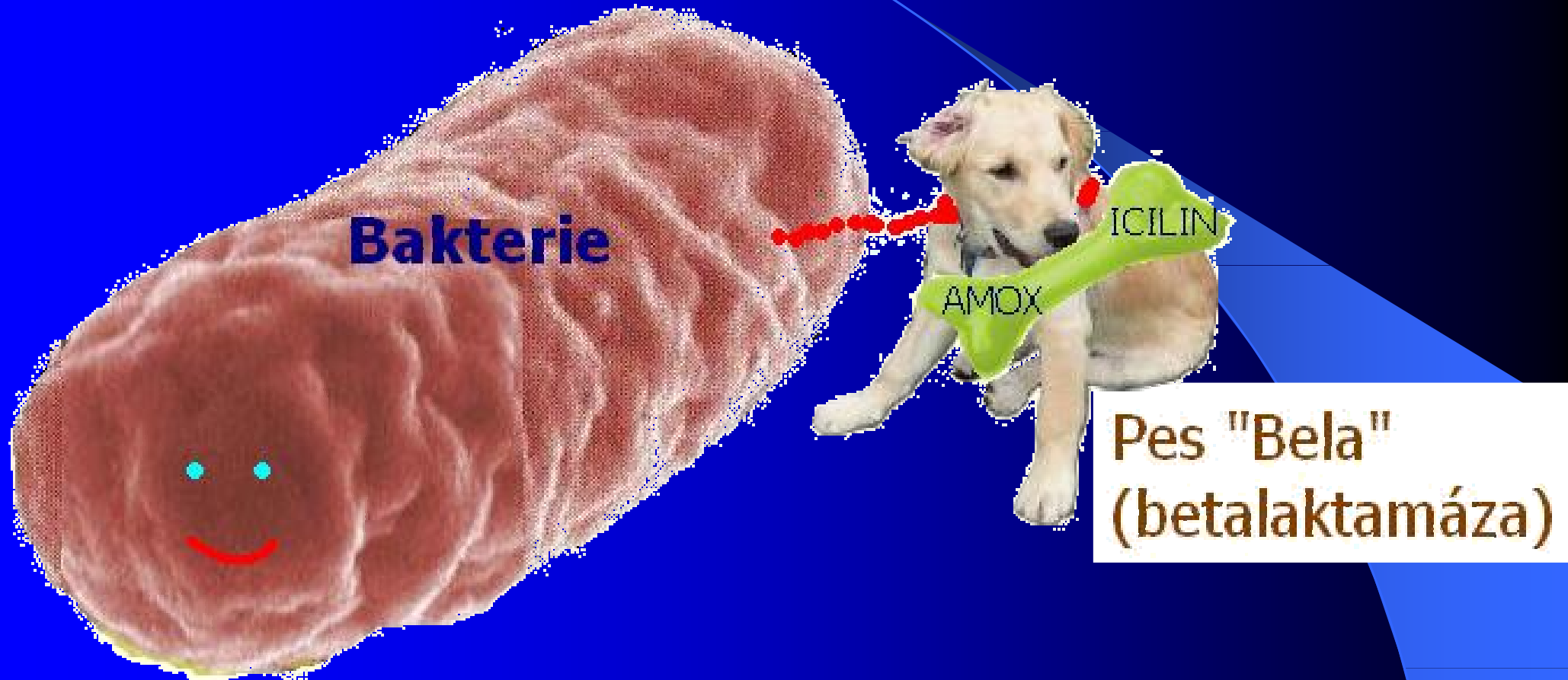
# Betalaktamová antibiotika

- 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
- Ampicilin a amoxicilin – na některé enterobakterie, enterokoky a další mikroby
- Další rozšíření spektra: piperacilin, tikarcilin apod.
- Peniciliny potencované inhibitory betalaktamázy (viz dále): amoxicilin + kyselina klavulanová, ampicilin + sulbaktam

# Inhibitory betalaktamáz – 1



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

# Inhibitory betalaktamáz – 2

- Má-li však laktamáza na výběr atraktivnější substrát, zvolí si ho, a antibiotikum pak může nerušeně 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:** na G+ bakterie, např. cefalexin
- **II. generace:** více na enterobakterie, např. cefuroxim (ZINNAT, ZINACEF)
- **III. generace:** i na některé rezistentní G-bakterie (ceftriaxon, cefotaxim)
- **IV. generace:** cefepim (MAXIPIME), rezervní na velmi rezistentní mikroby

# Ukázky cefalosporinů





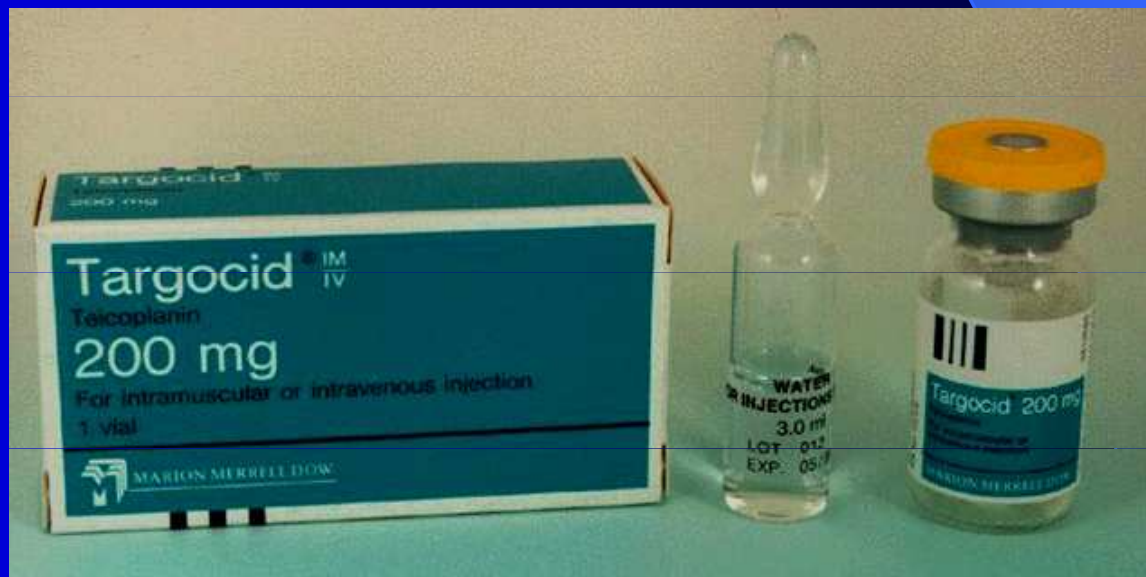
# „Nové betalaktamy“

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





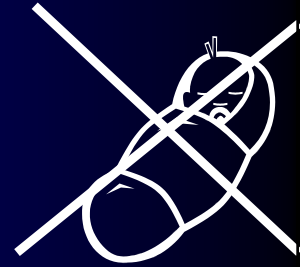
# Polypeptidová antibiotika



- 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)

# Tetracykliny a amfenikoly – ukázky



# 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

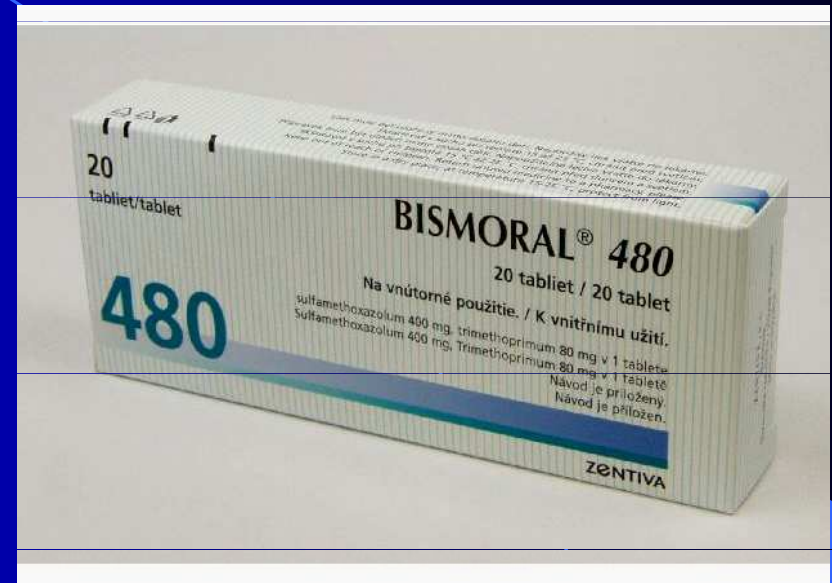
- Působí na syntézu nukleových kyselin u anaerobních bakterií. Kromě nich ale působí také na prvoky (*T. vaginalis*, *E. histolytica*)
- Používá se metronidazol (KLION, ENTIZOL, EFLOLAN) a ornidazol (AVRAZOR, TIBERAL)

## Další skupiny antibakteriálních látek

*Stále jsou vyvíjeny nové látky. Např.:*

- **Linezolid** –perspektivní protistafylokokové atb

# 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)



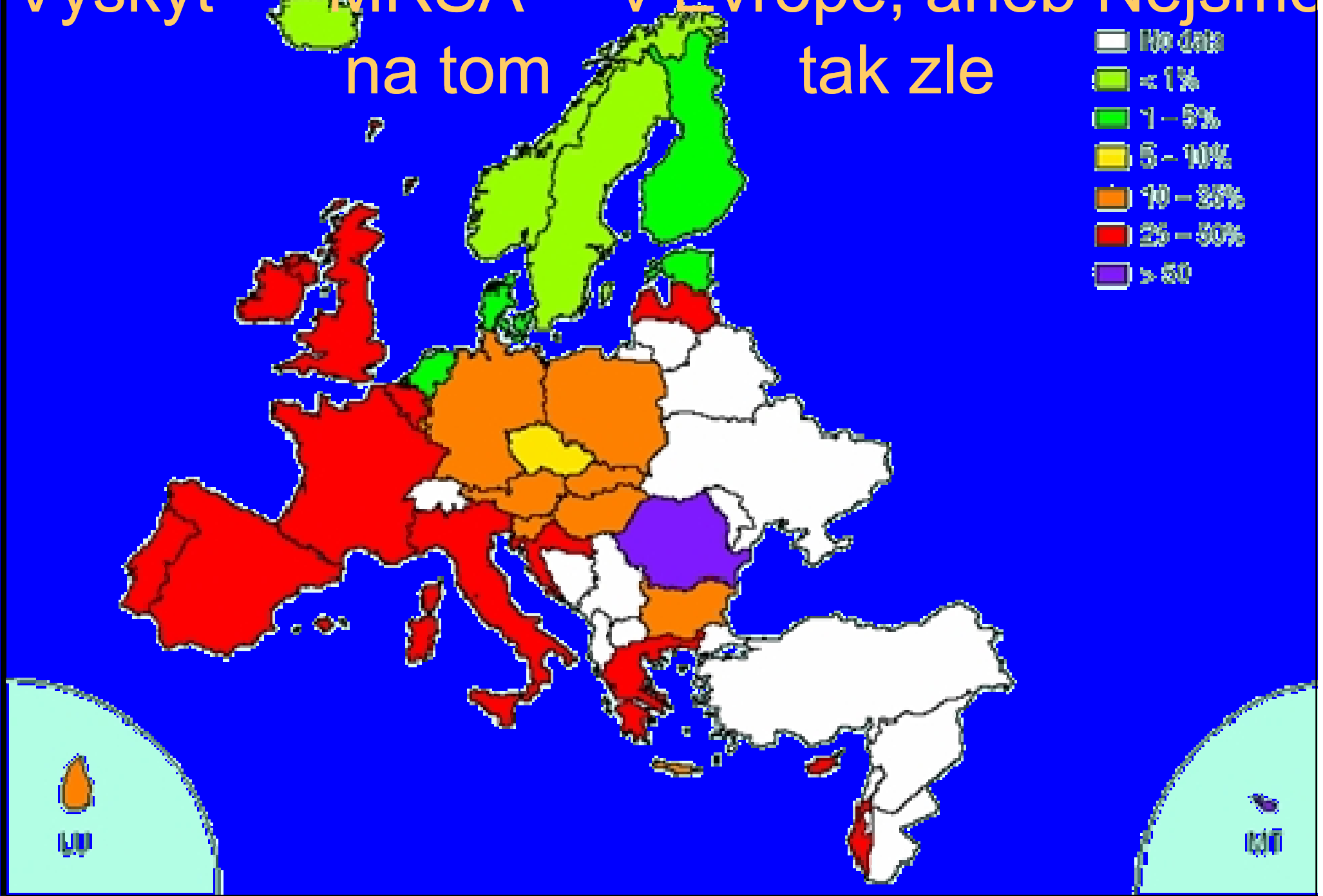
# Mechanismsy rezistence

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

# Epidemiologicky významné rezistence – 1

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

# Výskyt MRSA v Evropě, aneb Nejsme na tom tak zle



# 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.

# Mediální rozměr těchto kmenů

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

Obav ruče využívají různé firmy, které nabízejí „zaručené přípravky“. Zde patientský „MRSA-kit-bag“

[www.healthtec.co.uk/mrsa.htm](http://www.healthtec.co.uk/mrsa.htm)



# Obavy veřejnosti (včetně zdravotnické, 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

# „Antibiotická politika“, atb střediska

- Používání širokospektrých antibiotik představuje **selekční tlak** – přežívají rezistentní kmeny bakterií
- V zemích, kde se antibiotika používají volně, bývají **vysoké počty rezistencí na antibiotika**
- U nás existují „**volná antibiotika**“, která mohou lékaři předepisovat volně, a „**vázaná atb**“, jež musí schvalovat antibiotické středisko
- **Atb střediska** bývají zřizována při velkých nemocnicích. Dělají i poradenskou činnost.



# Principy antibiotické politiky

Převzato z přednášky prim. Jindráka z Nemocnice na Homolce pro studenty 2. LF UK v rámci výuky farmakologie

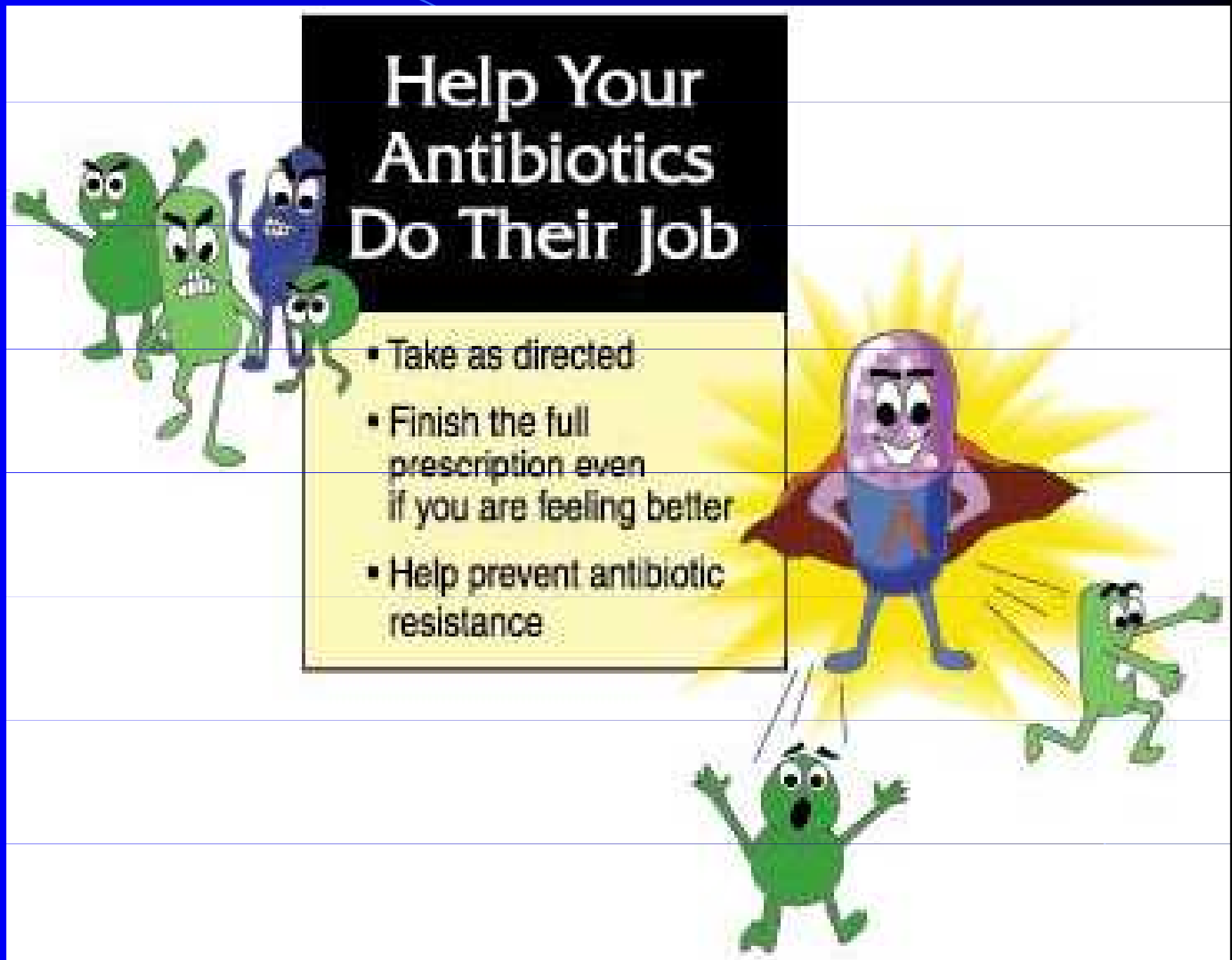
- omezení používání antibiotik na léčbu infekcí
- trvalé zvětšování prostoru cílené léčby na úkol empirické (tj. léčby „podle zkušenosti“)
- eliminace nevhodné a chybně indikované léčby
- eliminace chybné volby antibiotika
- eliminace chybného dávkování a délky podávání

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

# Omezení používání antibiotik

- používání antibiotik u **virových infekcí**
- používání antibiotik u **neinfekčních onemocnění**
- používání antibiotik **z rozpaků**, „protože je to zvykem“, „protože to chce pacient“
- používání **„profylaxe“** tam, kde to není indikováno a kde o žádnou profylaxi nejde
- používání **celkových antibiotik k lokální léčbě**, často tam, kde vůbec není léčba indikována

# Je třeba poučit i pacienty



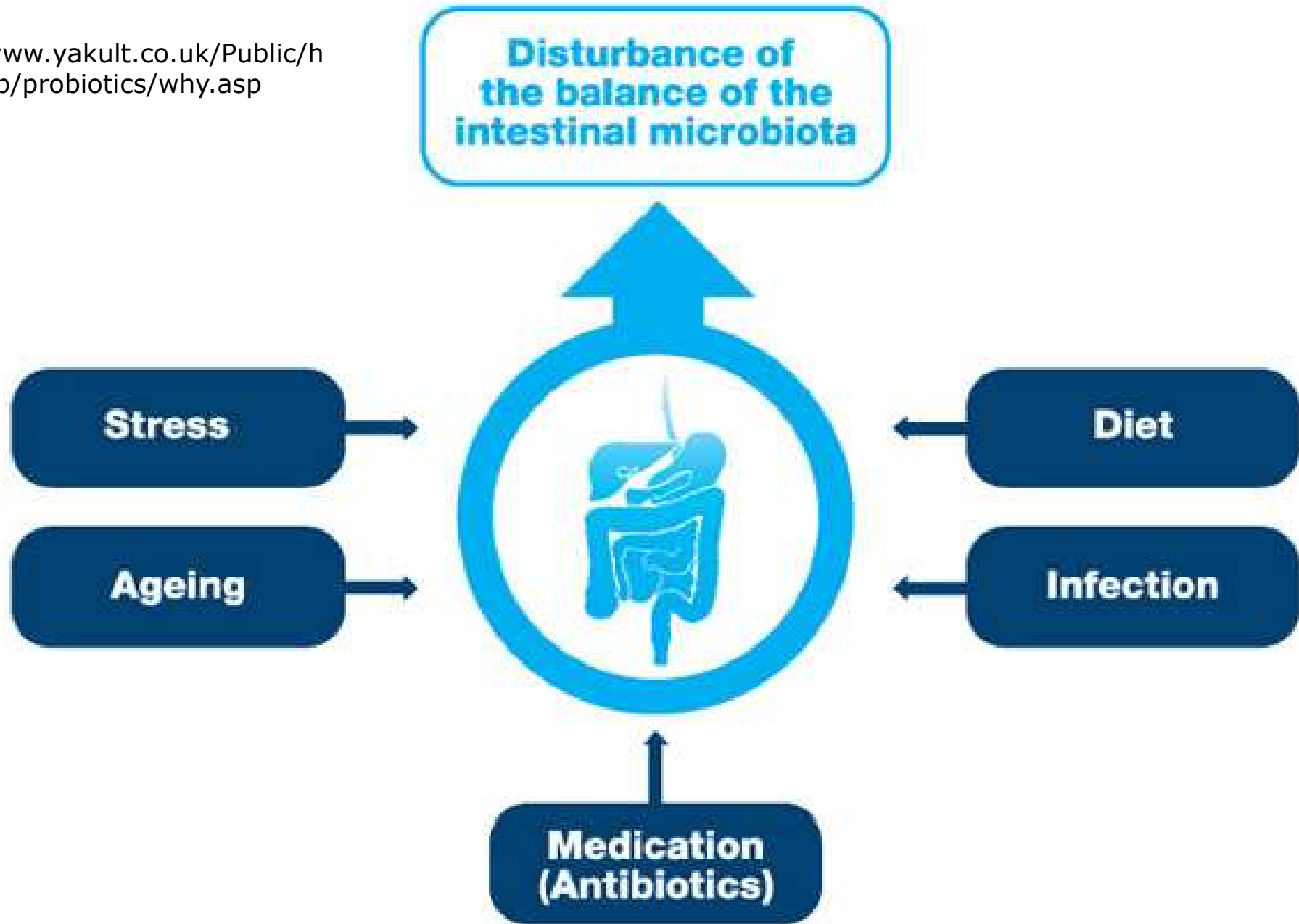
The poster features a central black box with white text. To the left, a group of four mischievous-looking germs (green and purple) are gathered. To the right, a large, smiling purple superhero character with a red cape stands against a bright yellow sunburst background. Below the superhero, two smaller green germs are shown in a state of panic, one running away and another with its arms raised in surprise.

## Help Your Antibiotics Do Their Job

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

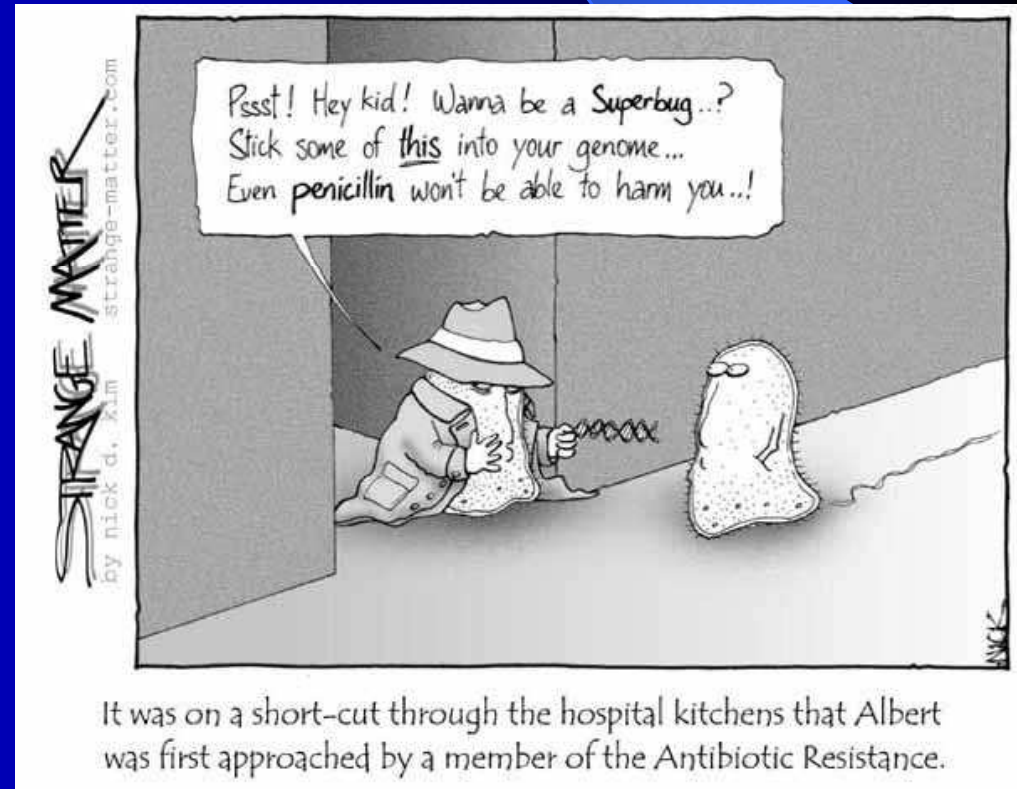
# Tam, kde má pacient normální mikroflóru, znamenají atb často nežádoucí zásah

[www.yakult.co.uk/Public/hcp/probiotics/why.asp](http://www.yakult.co.uk/Public/hcp/probiotics/why.asp)



# Individualizace podání atb

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



# 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** (zjišťujeme MIC), zpravidla **E-testem** nebo **mikrodilučním testem**



# Difúzní diskový test

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

# Difúzní diskový test



Foto: archiv MÚ

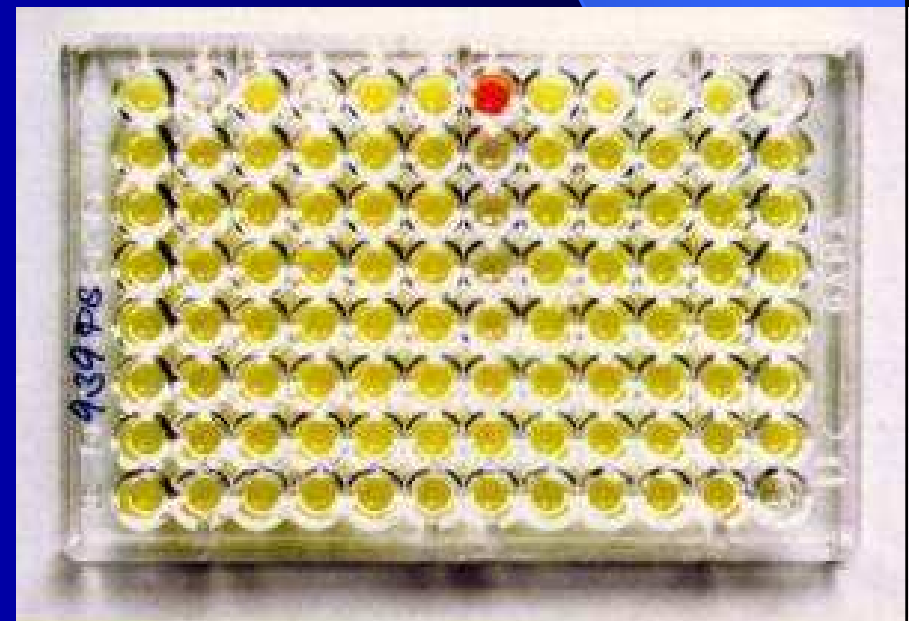
# E-testy

- 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
- Jedna destička se zpravidla použije pro jeden kmen, např. 12 antibiotik, každé v 8 různých koncentracích



# Zjišťování faktorů rezistence

- Někdy je lépe speciálními metodami zjišťovat přítomnost konkrétních faktorů rezistence, např. betalaktamáz.
- Může se jednat o diagnostické proužky (chemický průkaz daného enzymu) nebo testy na jiném principu.



Foto: archiv MÚ

Děkuji za  
pozornost

SNEEZING?

ACHY?

STUFFY?

STUFFY?

SNEEZING?

ACHY?

ACHY?

STUFFY?

SNEEZING?

THINK YOU NEED AN ANTIBIOTIC?

**THINK AGAIN**

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

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

Talk to your doctor about the proper use of antibiotics or visit [www.caqh.org/antibioticsinfo](http://www.caqh.org/antibioticsinfo) for more information.