

Antibiotika a rezistentní bakterie

Zdrojový text:

<https://cs.wikipedia.org/wiki/Antibiotikum>

https://cs.wikipedia.org/wiki/Antibiotick%C3%A1_rezistence

https://cs.wikipedia.org/wiki/New_Delhi_metallo-beta-laktam%C3%A1za

Obsah

SEZNAM OBRÁZKŮ	2
SEZNAM TABULEK	3
ANTIBIOTIKUM	4
Historie	4
Použití	6
Mechanismus účinku	6
Citlivost bakterií k antimikrobiálním látkám	8
Třídění antibiotik	9
ANTIBIOTICKÁ REZISTENCE	19
Evoluční předpoklady	19
Vývoj rezistence na antibiotika ve světě	19
Mechanismy rezistence	20
Šíření antibiotické rezistence	20
New Delhi metalo-beta-laktamáza	20
Funkce	21
Původ a rozšíření	21
Reakce Indie	23

Seznam obrázků

OBR. 1 KAPSLE S DOXYCYKLINEM.	4
OBR. 2 ALEXANDER FLEMING, OBJEVITEL PENICILINU	5
OBR. 3 SCHEMATICKÝ NÁKRES MECHANISMU ÚČINKU NĚKTERÝCH ANTIBIOTIK	7
OBR. 4 STANOVENÍ CITLIVOSTI DISKOVOU DIFÚZNÍ METODOU – V OKOLÍ DISKU S ANTIBIOTIKEM NEROSTOU ŽÁDNÉ KOLONIE BAKTERIE STAPHYLOCOCCUS AUREUS	8
OBR. 5 KLEBSIELLA PNEUMONIAE – BAKTERIE, U KTERÉ BYL NDM-1 POPRVÉ IDENTIFIKOVÁN	20
OBR. 6 STRUKTURA ZÁKLADU MOLEKUL KARBAPENEMŮ	21
OBR. 7 STRUKTURA KOLISTINU, JEDNOHO Z MÁLA ANTIBIOTIK SCHOPNÝCH LÉČIT INFEKCE ZPŮSOBENÉ BAKTERIEMI S NDM-1	22

Seznam tabulek

TAB. 1 UKÁZKA NĚKOLIKA TŘÍD ANTIBIOTIK

9

TAB. 2 ANTIBIOTIKA TŘÍDA KARBAPENEMY

17

Antibiotikum

Antibiotikum (též antiinfektivum) je lék, který usmrcuje některé mikroorganismy nebo brání jejich růstu. Ačkoliv se dříve termín užíval jen pro antimikrobiální látky přírodního původu (a pro ostatní se užíval termín chemoterapeutika), v současné době se velmi často užívá pro všechny látky s tímto účinkem bez ohledu na jejich původ.



Obr. 1 Kapsle s doxycyklinem.

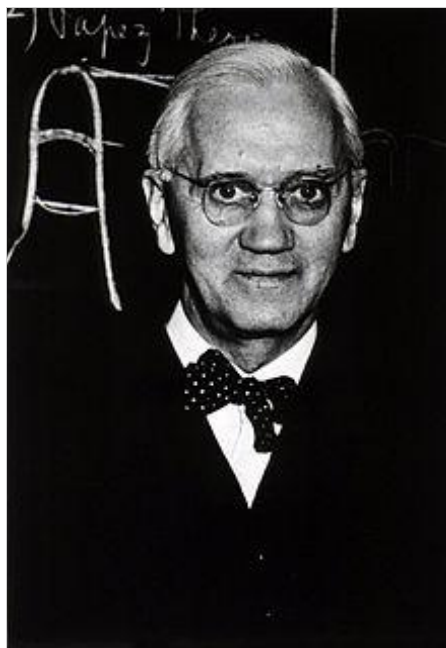
V současnosti je známo přes 6000 látek s antibiotickým účinkem, ale jen asi 70 z nich našlo uplatnění v humánní a veterinární medicíně, ostatní mají příliš výrazné nežádoucí účinky nebo jsou pro pacienta toxické. Antibiotika působí především proti bakteriím, některá jsou však účinná také proti houbám a parazitickým prvokům. Mají však stále vedlejší účinky a v ČR jsou vydávány na předpis. Z chemického hlediska jsou antibiotika různorodou skupinou látek, většinou však mají molekulovou hmotnost menší než 2000 Da.

Historie

Objev antibiotik spolu s anestézií a aplikací hygienických praktik u lékařů (např. mytí rukou a použití sterilizovaných nástrojů) je jeden z nejdůležitějších objevů v současné medicíně. Dnes banální zranění, jako je škrábnutí, s sebou dříve nesla riziko infekce a smrti.

Již 2500 let př. n. l. používali v Číně k léčbě infekcí obklady z plesnivého sojového mléka.[zdroj?] Stopy antibiotik (tetracyklin z piva) byly nalezeny také v 1600 let starých koster-ních pozůstatcích Egyptanů a Núbijců. Antibiotika byla také přijímána přirozeně ve stravě (zelenina obsahující sírné sloučeniny alicin, glukosinoláty). První krůčky k vynálezu antibiotik pro západní medicínu a k pochopení, jak fungují, učinil Louis Pasteur, který v roce 1877 zjistil, že laboratorní zvíře naočkované kulturou *B. anthracis* společně s kulturou saprofytických bakterií neonemocnělo antraxem. O deset let později německý vědec Rudolf Emmerich náhodou objevil, že zvíře naočkované kulturou *Streptococcus erysipelas* neonemocní chole-rou a o dva roky později Charles-Joseph Bouchard prokázal, že tutéž ochranu poskytuje *Pseudomonas aeruginosa*. V průběhu dalších let se zjistilo, že antimikrobiální vlastnosti má i liho-vý výluh z kolonií a účinná substance byla nazvána pyocyanáza. Stala se prvním antibiotikem

používaným v nemocnicích, její vlastní toxicita a nemožnost zajistit stále stejně účinný produkt ale neumožnily její delší používání.



Obr. 2 Alexander Fleming, objevitel penicilinu

První skutečně účinné objevené antibiotikum pocházelo z plísně. Francouzský doktor Ernest Duchesne zaznamenal už v roce 1896 fakt, že určité plísně rodu štětičkovec (*Penicillium*) ničí bakterie. Duchesne a jeho výzkum však zůstal zapomenut po celou generaci. Až Alexander Fleming během svého výzkumu antibakteriálního působení lysozymu kultivoval bakterie na agarových plotnách a jedna z nich byla napadena plísní druhu *Penicillium notatum*. Fleming zaznamenal čistou zónu kolem plísňového podhoubí a pochopil, že plíseň vylučuje něco, co růst bakterií zastavilo. I když nebyl schopen sloučeninu izolovat (beta-laktamový kruh v penicilinové molekule při tehdejších rafinačních metodách nebyl stabilní), svůj objev v roce 1929 popsal ve vědecké literatuře. Protože plíseň byla rodu *Penicillium*, nazval tuto sloučeninu penicilin.

Zároveň ve 30. letech 20. století německý vědec Gerhard Domagk zkoumal antibakteriální vlastnosti některých barviv. Jedním z nich byl sulfonamid zvaný prontosil, který se ukázal být účinným proti infekcím díky tomu, že se v organismu pacienta metabolizuje na aktivní formu sulfanilimid. Podle současné širší definice to patrně lze kvalifikovat jako první úspěšné použití antibiotika. Po nějaké době Rene Dubos izoloval tyrotricin – antibiotikum používané místně na kožní infekce z půdních bakterií.

Pro zvýšenou potřebou léčby infikovaných ran během 2. světové války bylo mnoho prostředků vloženo do výzkumu arafinace penicilinu. Tým, který vedl Howard Walter Florey, úspěšně vyprodukoval použitelná množství čisté aktivní složky, která byla rychle testována v klinické praxi. Lékaři byli překvapeni rychlou a spolehlivou léčbou stavů, které byly do té doby těžce léčitelné a často končily smrtí. Další výzkum pak otevřel lidstvu dveře k dosud neznámé úrovni chemického boje proti bakteriím.

Antibiotické účinky mají i jisté kovy (jako je stříbro, zlato, měď či slitiny jako je bronz) a u některých jsou tyto účinky známy a využívány již od starověku. Nově se využívají i ve formě nanočástic.

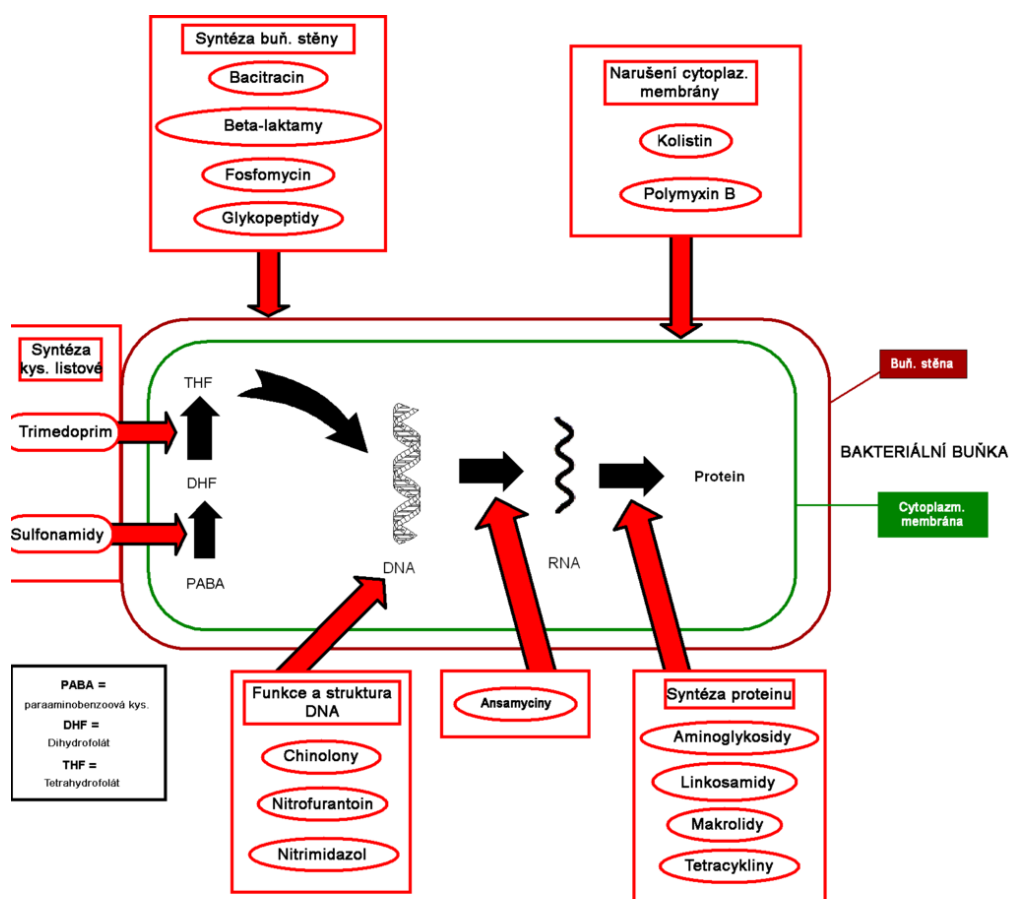
Použití

Antibiotika se používají především k léčbě infekčních stavů, někdy však též preventivně (tzv. antibiotická profylaxe). V současnosti je však velkým problémem chybné použití antibiotik – zvláště pak použití nevhodného antibiotika (proti rezistentnímu původci) nebo předepsání antibiotik při léčbě virových onemocnění, jako je rýma nebo chřipka. Při nedodržení celé předepsané dávky antibiotik, obvykle pro pacientův subjektivní pocit zlepšení, nejsou patogenní mikroorganismy zcela zničeny. Kromě selhání léčby vede toto chování k rozvoji antibiotické rezistence u neúplně zahubených populací bakterií.

Antibiotika se uplatňují i v jiných oblastech, než je medicína. Podávání malých množství antibiotik hospodářským zvířatům zvyšuje jejich přírůstky. Od roku 2006 je však jejich používání pro tento účel ve všech státech EU zakázáno. Také při kultivacích mikroorganismů v biotechnologických laboratořích se používají antibiotika, a to v tkáňových kulturách či růstových médiích za účelem potlačení nežádoucí bakteriální kontaminace (v selektivních médiích). Často se používá kombinace několika antibiotik a antimykotik, aby došlo k pokrytí celého spektra mikroorganismů, například od firmy Sigma-Aldrich je dostupná suspenze, jež obsahuje kombinaci penicilinu, streptomycinu a amfotericinu B.

Mechanismus účinku

Nejdůležitější vlastností antibiotik je selektivita jejich účinku, tzn., že zasahují struktury, které jsou specifické pro mikroorganismy a pacienta víceméně nepoškozují. Podle působení na bakterie se antibiotika dělí na dvě velké skupiny: baktericidní a bakteriostatická. První skupina bakterie hubí (tj. usmrcuje), bakteriostatická zastavují jejich množení, ale mnoho bakteriostatických antibiotik působí ve vyšších koncentracích rovněž baktericidně. Oba dva typy jsou nicméně schopné potlačit růst kolonií in vitro.



Obr. 3 Schematický náčrt mechanismu účinku některých antibiotik

Podle mechanismu účinku na bakteriální buňku můžeme antibiotika rozdělit do několika skupin.

Antibiotika, která inhibují syntézu lipidů a jiných látek pro buněčné stěny jsou beta-laktamová antibiotika, monobaktamy, karbapenemy, glykopeptidy a bacitracin.

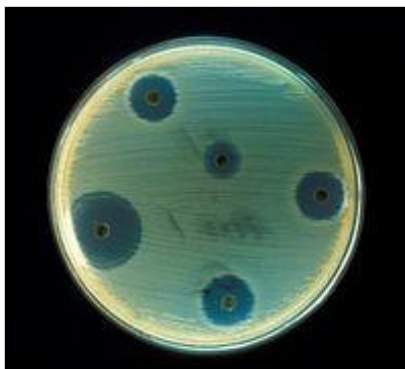
K antibiotikům, která narušují cytoplazmatickou membránu, řadíme polyeny, polymyxiny, azoly, amfotericin B a ionofory.

K antibiotikům, která inhibují syntézu nukleových kyselin, řadíme inhibiči DNA-gyrázy (aminoglykosidy, novobiocin, chinolony), inhibiči RNA-polymerázy (ansamyciny).

Antibiotika, která interferují s bakteriální proteinovou syntézou, rozdělujeme na antibiotika s vazbou na ribozomální podjednotku 30S (tetracykliny), vazbou na podjednotku 30S a 50S (aminoglykosidy), vazbou na podjednotku 50S (makrolidy, linkosamidy, amfenikoly, diterpeny, aminocyklitoly), zabráněním vestavění aminokyseliny do bílkoviny (amfenikoly).

K antibiotikům, která inhibují syntézu kyseliny listové, řadíme sulfonamidy a trimetoprim.

Citlivost bakterií k antimikrobiálním látkám



Obr. 4 Stanovení citlivosti diskovou difúzní metodou – v okolí disku s antibiotikem nerostou žádné kolonie bakterie *Staphylococcus aureus*

Specifická, úzkospektrá antibiotika zasahují buď gramnegativní nebo grampozitivní bakterie, nebo dokonce jen některé bakteriální rody. Naproti tomu širokospektrá antibiotika ničí široké spektrum mikroorganismů, často včetně symbiotické mikroflóry na povrchu sliznic. Účinnost jednotlivých antibiotik však závisí také na umístění infekce a schopnosti pronikat danými tkáněmi až k ložisku infekce.

Ke správné antibiotické terapii je vhodné zjistit citlivost konkrétní patogenní bakterie k antibiotikům. Všechny bakterie totiž nejsou stejně citlivé a některé jsou dokonce rezistentní a dané antibiotikum proti nim nepůsobí. Zjišťuje se proto tzv. minimální inhibiční koncentrace (MIC), což je koncentrace antibiotika, která zabrání růstu bakteriálních kolonií. Koncentrace, která bakterie usmrtí, se označuje jako minimální baktericidní koncentrace (MBC). Je zřejmé, že v případě primárně baktericidních antibiotik se MBC rovná MIC. V celém průběhu terapie by v místě infekce měla být taková koncentrace antibiotika, která odpovídá alespoň minimální inhibiční koncentraci.

Třídění antibiotik

Protože antibiotika jsou heterogenní skupinou látek s různými účinky na bakterie, dělí se na několik tříd podle chemické struktury. Následující tabulka ukazuje několik tříd Antibiotik.

Tab. 1 Ukázka několika tříd Antibiotik

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Amikacin	Amikacin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy
Apramycin	Apramycin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy
Dihydrostreptomycin	Dihydrostreptomycin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy
Framycetin	Framycetin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Gentamicin	Gentamicin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy
Kanamycin	Kanamycin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy
Neomycin	Neomycin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy
Netilmicin	Netilmicin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy
Streptomycin	Streptomycin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy
Tobramycin	Tobramycin	Léčba infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi, jako je E. coli, Klebsiella nebo P. aeruginosa, působí proti leptospirám a některé i vůči stafylokokům.	ztráta sluchu, závratě, poškození ledvin	Aminoglykosidy

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Azidamfenikol	Azidamfenikol	Širokospektrá antibiotika účinná proti salmonelovým infekcím a H. influenzae, používá se též k léčbě meningokokových nebo pneumokokových infekcích CNS nebo jako alternativa tetracyklinů u těžkých rickettsiálních infekcí.	rozvoj aplastické anémie, nausea, zvracení	Amfenikoly
Florfenikol	Florfenikol	Širokospektrá antibiotika účinná proti salmonelovým infekcím a H. influenzae, používá se též k léčbě meningokokových nebo pneumokokových infekcích CNS nebo jako alternativa tetracyklinů u těžkých rickettsiálních infekcí.	rozvoj aplastické anémie, nausea, zvracení	Amfenikoly
Chloramfenikol	Chloramfenikol	Širokospektrá antibiotika účinná proti salmonelovým infekcím a H. influenzae, používá se též k léčbě meningokokových nebo pneumokokových infekcích CNS nebo jako alternativa tetracyklinů u těžkých rickettsiálních infekcí.	rozvoj aplastické anémie, nausea, zvracení	Amfenikoly
Thiamfenikol	Thiamfenikol	Širokospektrá antibiotika účinná proti salmonelovým infekcím a H. influenzae, používá se též k léčbě meningokokových nebo pneumokokových infekcích CNS nebo jako alternativa tetracyklinů u těžkých rickettsiálních infekcí.	rozvoj aplastické anémie, nausea, zvracení	Amfenikoly
Geldanamycin	Geldanamycin	Experimentálně jako protinádorová terapie.	nejsou dostatečné údaje	Ansamyciny

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Herbimycin	Herbimycin	Experimentálně jako protinádorová terapie.	nejsou dostatečné údaje	Ansamyciny
Rifamycin	Rifamycin	Infekce způsobené grampozitivními bakteriemi včetně mykobakterií – léčba tuberkulózy.	poškození jater	Rifamyciny
Rifaximin	Rifaximin	Infekce způsobené grampozitivními bakteriemi včetně mykobakterií – léčba tuberkulózy.	poškození jater	Rifamyciny
Rifampicin	Rifampicin	Infekce způsobené grampozitivními bakteriemi včetně mykobakterií – léčba tuberkulózy.	poškození jater	Rifamyciny
Rifabutin	Rifabutin	Infekce způsobené grampozitivními bakteriemi včetně mykobakterií – léčba tuberkulózy.	poškození jater	Rifamyciny
Cefacetril	Cefacetril	Léčba infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi, zejména stafylokoky, včetně těžkých infekcí. Enterokoky, meticilin – rezistentní stafylokoky a Staphylococcus epidermidis jsou rezistentní.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny I. generace
Cefadroxil	Cefadroxil	Léčba infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi, zejména stafylokoky, včetně těžkých infekcí. Enterokoky, meticilin – rezistentní stafylokoky a Staphylococcus epidermidis jsou rezistentní.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny I. generace
Cefalexin	Cefalexin	Léčba infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi, zejména stafylokoky, včetně těžkých infekcí. Enterokoky, meticilin – rezistentní stafylokoky a Staphylococcus epidermidis jsou rezistentní.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny I. generace

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Cefalotin	Cefalotin	Léčba infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi, zejména stafylokoky, včetně těžkých infekcí. Enterokoky, meticilin – rezistentní stafylokoky a Staphylococcus epidermidis jsou rezistentní.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny I. generace
Cefapirin	Cefapirin	Léčba infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi, zejména stafylokoky, včetně těžkých infekcí. Enterokoky, meticilin – rezistentní stafylokoky a Staphylococcus epidermidis jsou rezistentní.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny I. generace
Cefazolin	Cefazolin	Léčba infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi, zejména stafylokoky, včetně těžkých infekcí. Enterokoky, meticilin – rezistentní stafylokoky a Staphylococcus epidermidis jsou rezistentní.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny I. generace
Cefaklor	Cefaklor	Léčba infekcí vyvolaná stafylokoky nebo způsobenými gramnegativními bakteriemi rezistentními na méně účinná antibiotika. Hemofilové infekce (ampicilin rezistentních), kapavka, chirurgická profylaxe aj.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny II. generace
Cefamandol	Cefamandol	Léčba infekcí vyvolaná stafylokoky nebo způsobenými gramnegativními bakteriemi rezistentními na méně účinná antibiotika. Hemofilové infekce (ampicilin rezistentních), kapavka, chirurgická profylaxe aj.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny II. generace
Cefoxitin	Cefoxitin	Léčba infekcí vyvolaná stafylokoky nebo způsobenými gramnegativními bakteriemi rezistentními na méně účinná antibiotika. Hemofilové infekce (ampicilin rezistentních), kapavka, chirurgická profylaxe aj.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny II. generace

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Cefprozil	Cefprozil	Léčba infekcí vyvolaná stafylokoky nebo způsobenými gramnegativními bakteriemi rezistentními na méně účinná antibiotika. Hemofilové infekce (ampicilin rezistentních), kapavka, chirurgická profylaxe aj.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny II. generace
Cefuroxim	Cefuroxim	Léčba infekcí vyvolaná stafylokoky nebo způsobenými gramnegativními bakteriemi rezistentními na méně účinná antibiotika. Hemofilové infekce (ampicilin rezistentních), kapavka, chirurgická profylaxe aj.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny II. generace
Cefixime	Cefixime	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace
Cefdinir	Cefdinir	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace
Cefditoren	Cefditoren	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Cefoperazon	Cefoperazon	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace
Cefotaxim	Cefotaxim	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace
Cefpodoxim	Cefpodoxim	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace
Ceftazidim	Ceftazidim	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace
Ceftibuten	Ceftibuten	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Ceftizoxim	Ceftizoxim	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace
Ceftriaxon	Ceftriaxon	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, účinná proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Ceftazidim (Fortum) je účinný i na P. aeruginosa. Léčba těžších, život ohrožujících infekcí, meningitíd, Lymeské boreliózy.	nevolnost, průjem, alergické reakce	Cefalosporiny III. generace
Cefepim	Cefepim	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, určená k léčbě závažných smíšených infekcí u nemocných s jiným těžkým onemocněním (imunosuprese, neutropenie).	nevolnost, průjem, alergické reakce, krvácivost	Cefalosporiny IV. generace
Cefpirom	Cefpirom	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, určená k léčbě závažných smíšených infekcí u nemocných s jiným těžkým onemocněním (imunosuprese, neutropenie).	nevolnost, průjem, alergické reakce, krvácivost	Cefalosporiny IV. generace
Cefquinom	Cefquinom	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, určená k léčbě závažných smíšených infekcí u nemocných s jiným těžkým onemocněním (imunosuprese, neutropenie).	nevolnost, průjem, alergické reakce, krvácivost	Cefalosporiny IV. generace

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Cefalonium	Cefalonium	Jsou to širokospektrá antibiotika s indikačním omezením, určená k léčbě závažných smíšených infekcí u nemocných s jiným těžkým onemocněním (imunosuprese, neutropenie).	nevolnost, průjem, alergické reakce, krvácivost	Cefalosporiny IV. generace
Tiamulin	Tiamulin	Veterinární antibiotika proti mykoplasmatům a spirochétám.	nejsou dostatečné údaje	Diterpeny – pleuromutiliny
Valnemulin	Valnemulin	Veterinární antibiotika proti mykoplasmatům a spirochétám.	nejsou dostatečné údaje	Diterpeny – pleuromutiliny
Teikoplanin	Teikoplanin	Infekce multirezistentními grampozitivními bakteriemi, záložní humánní antibiotikum.	nejsou dostatečné údaje	Glykopeptidová antibiotika

Tab. 2 Antibiotika třída Karbapenemy

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Ertapenem	Ertapenem	Lékem volby pouze pro život ohrožující nosokomiální infekce vyvolané některými kmeny Enterobacter spp., Serratia spp., C. freundii nebo Campylobacter fetus; akutní nekrotizující pankreatitida, bakteriální meningitida.	vyvolání epileptického záchvatu (imipenem), alergické reakce, nevolnost, zvracení	Karbapenemy

Generický název	Obchodní název	Použití	Nežádoucí účinky	Třída
Imipenem	Imipenem	Lékem volby pouze pro život ohrožující nosokomiální infekce vyvolané některými kmeny <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>C. freundii</i> nebo <i>Campylobacter fetus</i> ; akutní nekrotizující pankreatitida, bakteriální meningitida.	vyvolání epileptického záchvatu (imipenem), alergické reakce, nevolnost, zvracení	Karbapenemy
Cilastatin	Cilastatin	Lékem volby pouze pro život ohrožující nosokomiální infekce vyvolané některými kmeny <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>C. freundii</i> nebo <i>Campylobacter fetus</i> ; akutní nekrotizující pankreatitida, bakteriální meningitida.	vyvolání epileptického záchvatu (imipenem), alergické reakce, nevolnost, zvracení	Karbapenemy
Meropenem	Meropenem	Lékem volby pouze pro život ohrožující nosokomiální infekce vyvolané některými kmeny <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>C. freundii</i> nebo <i>Campylobacter fetus</i> ; akutní nekrotizující pankreatitida, bakteriální meningitida.	vyvolání epileptického záchvatu (imipenem), alergické reakce, nevolnost, zvracení	Karbapenemy

Antibiotická rezistence

Antibiotická rezistence je odolnost infikujících organismů vůči antibiotikům. Je jedním z vedlejších efektů chybného užívání antibiotik. Principem je podobná vývoji pesticidové rezistence u hmyzu. Přirozená rezistence se vztahuje na bakteriální druhy, které jsou mimo spektrum působení antibiotika, tj. nenesou zásahové struktury příslušné antimikrobiální látky. Získaná (sekundární) rezistence je následkem evoluce bakteriálního genomu a selekčního tlaku prostředí. Získaná rezistence vzniká buď jako důsledek mutací genu na bakteriálním chromozomu, nebo získáním genu od jiné bakterie (rezistentní na danou antimikrobiální látku).

Evoluční předpoklady

Evoluční teorie genetické selekce vyžaduje, aby téměř 100% infikujících organismů bylo zničeno pro prevenci genetické selekce na rezistenci. Přežije-li malá část populace bakterií léčbu a může-li se reprodukovat, průměrná susceptibilita (citlivost) nové populace na ničící sloučeninu bude mnohem menší než u původní populace, protože nová populace vyrostla z nemnohých organismů, které vydržely původní léčbu. Toto přežití je výsledkem dědičné rezistence na sloučeninu, která byla v původní populaci řídká, ale v novém potomstvu zcela selektovaném z těchto původně málo rezistentních organismů je mnohem častější.

Vývoj rezistence na antibiotika ve světě

Antibiotická rezistence se stala vážným problémem v rozvojových i vyspělých zemích. V roce 1984 polovině lidí v USA způsobil aktivní tuberkulózu kmen, který byl rezistentní na alespoň jedno antibiotikum. V některých zařízeních jako nemocnice a střediska pro děti je míra antibiotické rezistence natolik vysoká, že obvyčejná levná antibiotika jsou prakticky nepoužitelná pro léčbu častých infekcí. To vede k častějšímu použití nových a dražších sloučenin, což obrátem vede k dalšímu zvýšení rezistence na tyto nové léky a k nekončící snaze vyvinout nové a odlišné antibiotické látky pro udržení předstihu před infekcemi. Existují obavy, že věda nakonec ztratí tento předstih a některé bakteriálních infekce již nebude možné léčit.

Jedním z příkladů selekce je bakterie *Staphylococcus aureus* (zlatý stafylokok), která byla úspěšně léčena penicilinem v 40. a 50. létech 20. století. V současnosti jsou téměř všechny její kmeny rezistentní na penicilin a mnoho je rezistentních na nafcilin, což nechává jen úzký výběr léků jako vancomycin pro účinnou léčbu. Situaci zhoršuje fakt, že geny kódující antibiotickou rezistenci mohou být přenášeny mezi bakteriemi; to umožňuje bakteriím, které nikdy nebyly vystaveny působení antibiotik, získat rezistenci od těch, které ji mají. Problém antibiotické rezistence se zhorší, když jsou antibiotika použita na léčbu nemocí, u kterých nemají žádný účinek, např. rýma nebo jiné virové nemoci a když jsou široce používána k prevenci a ne léčbě (např. v potravě pro zvířata), protože to vystaví rezistenční selekci více bakterií.

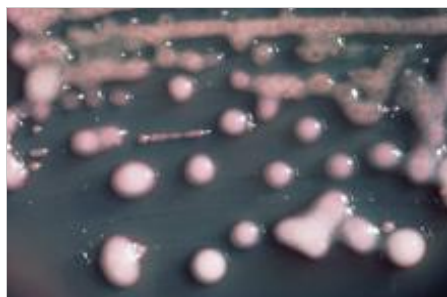
Mechanismy rezistence

U bakterií se vyvinuly různé mechanismy jak neutralizovat účinek antibiotik. Mezi nejrozšířenější patří enzymatická inaktivace, snížená permeabilita bakteriálních obalů, vylučování antibiotika z bakteriální buňky, modifikace nebo nahrazení cíle působení antibiotika.

Šíření antibiotické rezistence

Přenos genů způsobujících rezistenci se uskutečňuje mobilními částicemi jako jsou plazmidy, transpozony a integrony. Geny jsou předávány během dělení z buňky mateřské do buněk dceřiných, nebo také různými mechanismy i do buněk bakterií různých druhů. Mechanismy přenosu jsou transdukce, konjugace, transpozice a transformace.

New Delhi metallo-beta-laktamáza

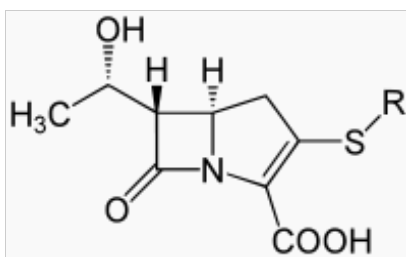


Obr. 5 Klebsiella pneumoniae – bakterie, u které byl NDM-1 poprvé identifikován

New Delhi metallo-beta-laktamáza (zkráceně NDM-1) je nově identifikovaný enzym, který činí bakterie rezistentní na antibiotika ze skupiny karbapenemů. Gen pro tvorbu tohoto enzymu je členem skupiny genů, které jsou odpovědné za produkci beta-laktamázy. Tyto enzymy inaktivují širokou škálu beta-laktamových antibiotik. Bakterie nesoucí gen NDM-1 jsou novináři někdy zmiňovány jako „superbakterie“. Britská organizace Health Protection Agency však tvrdí, že „většina izolátů s NDM-1 je rezistentní na všechna standardní nitrožilní antibiotika pro léčbu závažných infekcí“.

NDM-1 byl poprvé identifikován v prosinci 2009 u pacienta hospitalizovaného v Novém Dillí s infekcí *Klebsiella pneumoniae*. Jeho výskyt byl detekován u bakterií v Indii, Pákistánu, Spojeném království, Spojených státech a Belgii. Nejčastějšími organizmy produkujícími tento enzym jsou gramnegativní bakterie *E. coli* a *Klebsiella pneumoniae*, gen se ovšem může přenášet i na jiné bakterie horizontálním přenosem. Výskyt rezistentních gramnegativních bakterií je v kontrastu s běžnějšími rezistentními bakteriemi jako MRSA, které jsou grampozitivní.

Funkce



Obr. 6 Struktura základu molekul karbapenemů

Karbapenemy jsou třída beta-laktamových antibiotik, která byla dosud schopna zabíjet bakterie inhibicí syntézy jedné z vrstev buněčné stěny. Karbapenemy byly vyvinuty jako antibiotika méně citlivá na inaktivaci beta-laktamázy, které produkují bakterie rezistentní na antibiotika, jako je penicilin. Gen "bla"NDM-1 způsobuje produkci karbapenemázy NDM-1, která hydrolyzuje a inaktivuje tato karbapenemová antibiotika. Karbapenemázy jsou zvláště nebezpečným mechanismem rezistence, protože mohou inaktivovat širokou škálu různých antibiotik. Enzym NDM-1 je třída B metalo-beta-laktamáz; jiné typy karbapenemáz patří do třídy A nebo D beta-laktamáz. Karbapenemáza třídy A *Klebsiella pneumoniae* je nejčastějším typem tohoto enzymu a byla poprvé detekována v Severní Karolíně v roce 1996, od té doby se rozšířila po celém světě. Pozdější publikace ukázala, že *Enterobacteriaceae* produkující karbapenemázu se v USA staly běžné.

Enzym inhibuje tato antibiotika:

- cefalosporiny
- peniciliny
- karbapenemy

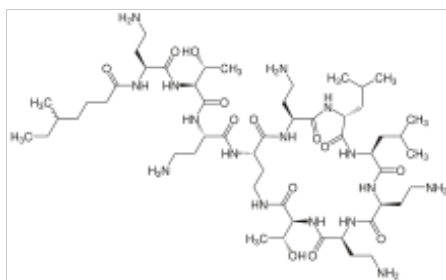
Rezistence způsobované tímto genem proto napomáhá expanzi bakterií, které ho nesou, v lidském hostiteli, protože umožňuje omezení jejich soutěže s populacemi citlivými na původní antibiotickou léčbu (rezistentní bakterie budou mít převahu nad citlivými).

Původ a rozšíření

Enzym NDM-1 byl nazván podle Nového Dillí (anglicky New Delhi), hlavního města Indie, a byl poprvé popsán Yongem a spol. v prosinci 2009 u Švéda, který onemocněl rezistentní bakteriální infekcí, kterou se nakazil v Indii. Infekce byla neúspěšně léčena v nemocnici v Novém Dillí a po repatriaci pacienta do Švédska byl identifikován kmen karbapenem-rezistentní bakterie *Klebsiella pneumoniae* nesoucí nový gen. Autoři z toho vyvodili, že nový mechanismus rezistence „zjevně pochází z Indie, ale je k dispozici málo dat, která by napovídala, jak moc je rozšířen“. V březnu 2010 zjistila studie v nemocnici v Bombaji, že většina karbapenem-rezistentních bakterií izolovaných u pacientů nese gen blaNDM-1.

V květnu 2010 byl v Coventry ve Velké Británii hlášen případ infekce *E. coli* s NDM-1. Pacientem byl muž indického původu, který o 18 měsíců dříve navštívil Indii, kde se podroboval dialýze. Při počátečních testech byla bakterie rezistentní na všechna testovaná antibiotika,

pozdější testy zjistily, že je citlivá na tigecyklin a kolistin. Autoři varovali, že mezinárodní cestování a využívání zdravotní péče ve více státech může vést k „rychlému rozšíření NDM-1 s potenciálně vážnými důsledky“.



Obr. 7 Struktura kolistinu, jednoho z mála antibiotik schopných léčit infekce způsobené bakteriemi s NDM-1

V červnu 2010 byly v USA hlášeny tři případy izolátů Enterobacteriaceae s popsáním rezistenčním mechanismem. Podle CDC „všechny tři izoláty byly od pacientů, kteří nedávno přijímali lékařskou péči v Indii“. Američtí experti ovšem tvrdí, že není jasné, zda je tento kmen jakkoli nebezpečnější než existující rezistentní bakterie jako MRSA, které jsou již v USA běžné.

V červenci 2010 hlásil tým v Novém Dillí soubor tří případů bakterie *Acinetobacter baumannii* produkujících NDM-1, který se objevil na jednotce intenzivní péče v nemocnici v Čennai (Indie) v dubnu 2010. Stejně jako v předchozím případě byly bakterie plně rezistentní na všechna aminoglykosidová, beta-laktamová a chinolonová antibiotika, byly však citlivé na tigecyklin a kolistin. Široké spektrum antibiotické rezistence je způsobeno tím, že bakterie nesou několik různých genů rezistence navíc k NDM-1.

V srpnu 2010 byla v časopisu *The Lancet Infectious Diseases* publikována studie mezinárodního týmu. Ta prověřila vznik a rozšíření bakterií nesoucích gen blaNDM-1. Hlásila 37 případů ve Velké Británii, 44 izolátů v Chennai, 26 v Harijáně a 73 na různých dalších místech Pákistánu a Indie. Analýza bakteriálních kmenů ukázala, že mnoho z nich má gen blaNDM-1 v plasmidech, což umožňuje jeho snadný horizontální přenos mezi různými kmeny bakterií. Všechny izoláty byly rezistentní na více různých tříd antibiotik, včetně beta-laktamových, fluorchinolonových a aminoglykosidových, většina však byla citlivých na polymyxinové antibiotikum kolistin.

Začátkem srpna 2010 byla objevena sloučenina GSK-299423, která je výrazně účinná proti rezistentním bakteriím, kterým brání v reprodukci. Může se tedy stát léčivem proti bakteriím s NDM-1.

V srpnu 2010 byl také ohlášen první smrtelný případ. V Belgii zemřel Belgičan pákistánského původu, který se zranil při automobilové nehodě v Pákistánu, byl tam hospitalizován a následně převezen do Belgie.

Reakce Indie

Indické ministerstvo zdravotnictví zpochybnilo závěr časopisu Lancet, že gen pochází z Indie nebo Pákistánu, označilo ho za „nefér“ a tvrdí, že léčba v indických nemocnicích je zcela bezpečná. Indičtí politici označili spojování nového rezistenčního genu z Indií za „škodlivou propagandu“ a obvinili nadnárodní korporace z toho, čemu říkají „selektivní zlomyslnost“. Hlavní autor studie vydané v roce 2010 v časopisu The Lancet Infectious Diseases, který působí na University of Madras, tvrdí, že nesouhlasí s tou částí článku, která radí lidem, aby se vyhýbali chirurgickým zákrokům v Indii. Politici z Indické lidové strany místo toho tvrdí, že článek v časopisu je lživý a představuje pokus odradit „lékařské turisty“ z Indie. Indické ministerstvo zdravotnictví vydalo prohlášení, že se „silně ohrazuje“ proti nazývání enzymu „New Delhi“.

V kontrastu s tím časopis Journal of Association of Physicians of India vydal v březnu 2010 editorial, který ze vzniku tohoto genu viní široké zneužívání antibiotik v indickém systému zdravotnictví. Tvrdí, že indičtí lékaři „dosud nebrali antibiotickou rezistenci vážně“ a zmiňuje malou kontrolu nad předepisováním antibiotik lékaři nebo dokonce farmaceuty. Times of India tvrdí, že mezi experty panuje obecná shoda, že Indie potřebuje jak lepší systém kontroly nad používáním antibiotik, tak i centrální registr rezistentních infekcí.