

# Citlivost a rezistence mikroorganismů na antimikrobiální léčiva

Sylva Janovská

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Katedra biologických a biochemických věd

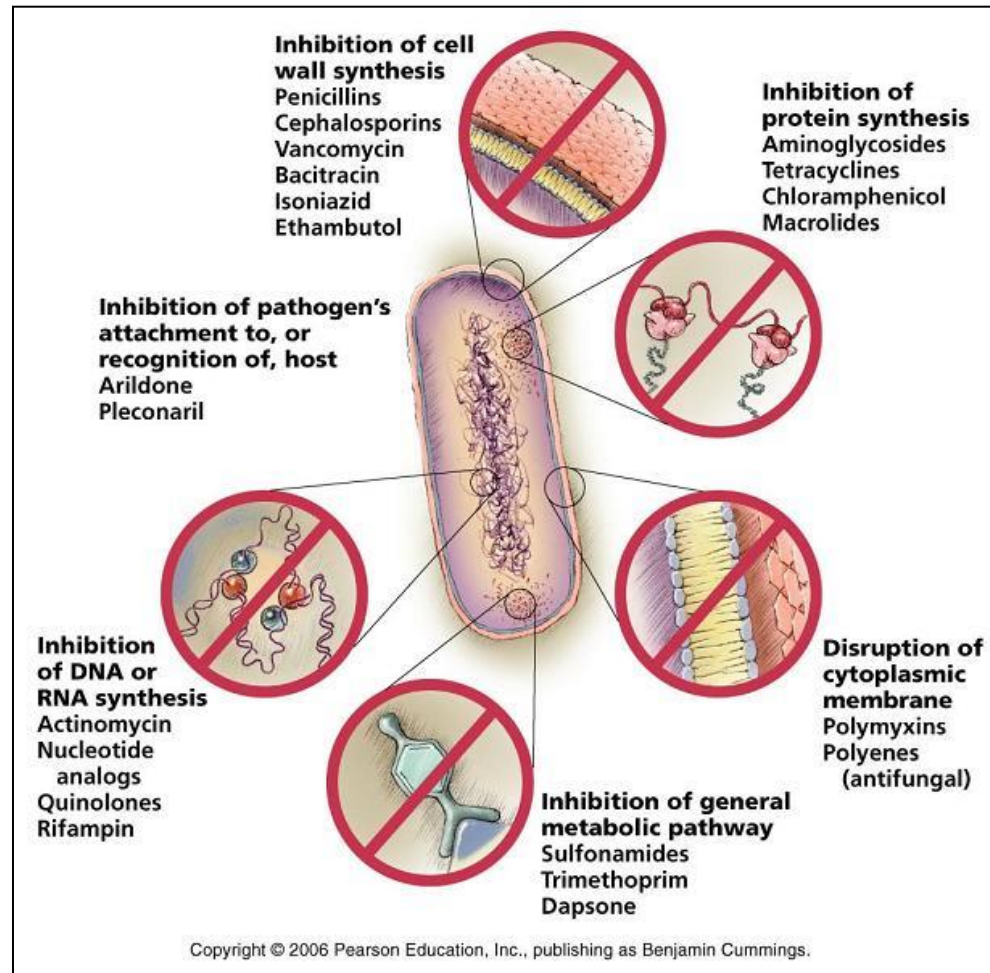
*Centralizovaný rozvojový projekt MŠMT č. C29:  
„Integrovaný systém vzdělávání v oblasti výskytu a eliminace reziduí léčiv v životním prostředí“*



# ANTIMIKROBIÁLNÍ LÁTKY

- Inhibice množení mikroorganismů nebo jejich usmrcení
  - Profylaxe a terapie infekčních onemocnění
  - Historie: r.1945 Fleming a Chain Nobelova cena (penicilin)
- Antibiotika
  - Mikrobiální původ
- Chemoterapeutika
  - Syntetické látky (př. sulfonamidy)

# MECHANISMUS ÚČINKU



# REZISTENCE



- **Klinická definice:** „původce infekce je rezistentní, je-li koncentrace ATB potřebná k jeho inhibici větší než hraniční koncentrace“
- **Genetická definice:** „kmen obsahuje geny rezistence k jednomu nebo více ATB, nemusí jít o rezistenci klinickou“

# VZNIK ANTIBIOTICKÉ REZISTENCE

- ATB rezistence: přirozený proces
  - Uplatnění: evoluce mikrobů
    - Adaptace na nové podmínky
- **Analýza DNA staré 30 000 let**
  - Průkaz genů rezistence podobných u současných rezistentních bakterií

# REZISTENCE

- **Primární**

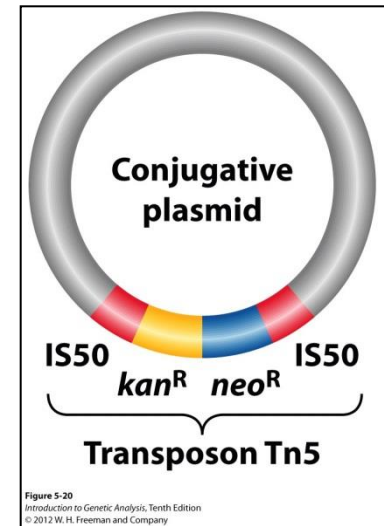
- Přirozená rezistence

- G- střevní bakterie: rezistence k PNC, makrolidům
    - Listerie a enterokoky: rezistence k cefalosporinům

- **Získaná**

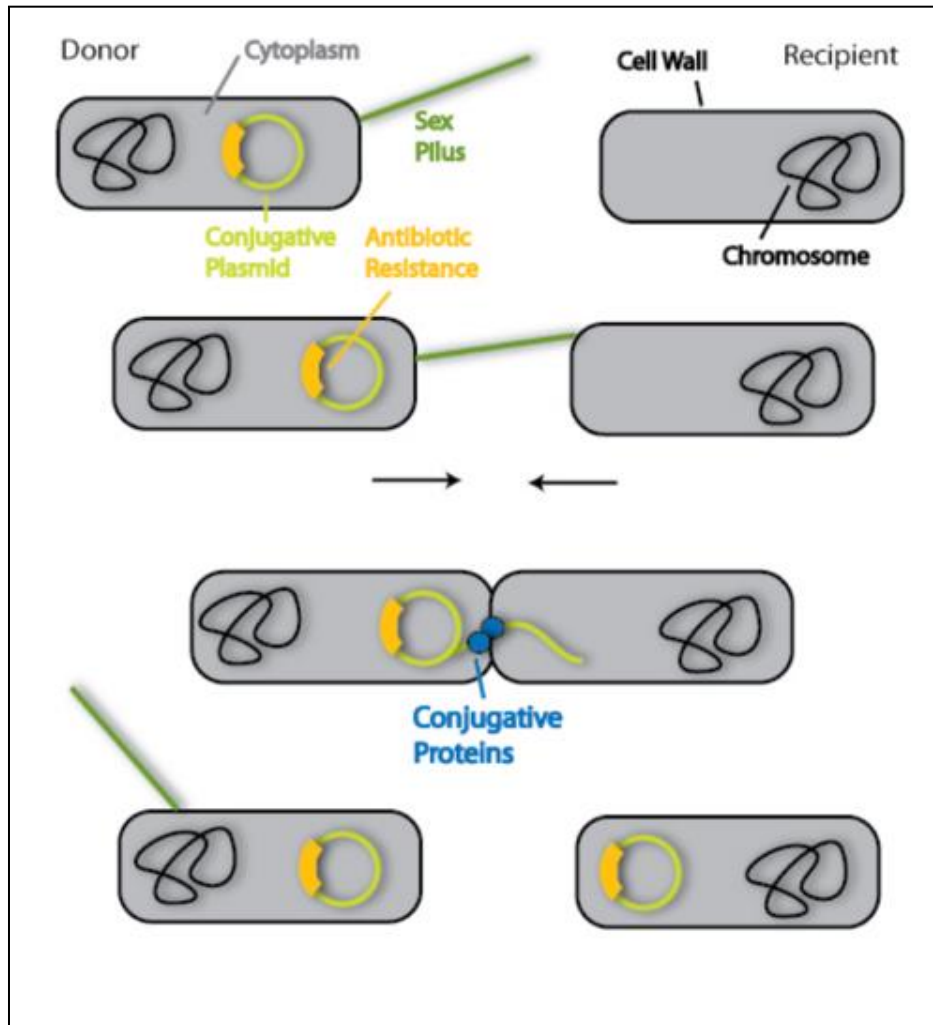
- Mutace (modifikace jednoho či více genů)
  - Přenos genu pro rezistenci plazmidy nebo transpozony

# PŘEVZETÍ GENETICKÉHO MATERIÁLU PRO REZISTENCI



- Plazmidy
  - Kruhová molekula DNA, nezávislá na bakteriálním chromosomu
  - R plazmidy (plazmidy rezistence)
    - Geny pro enzymy modifikující antibiotika
    - Přenos konjugací mezi různými druhy bakterií

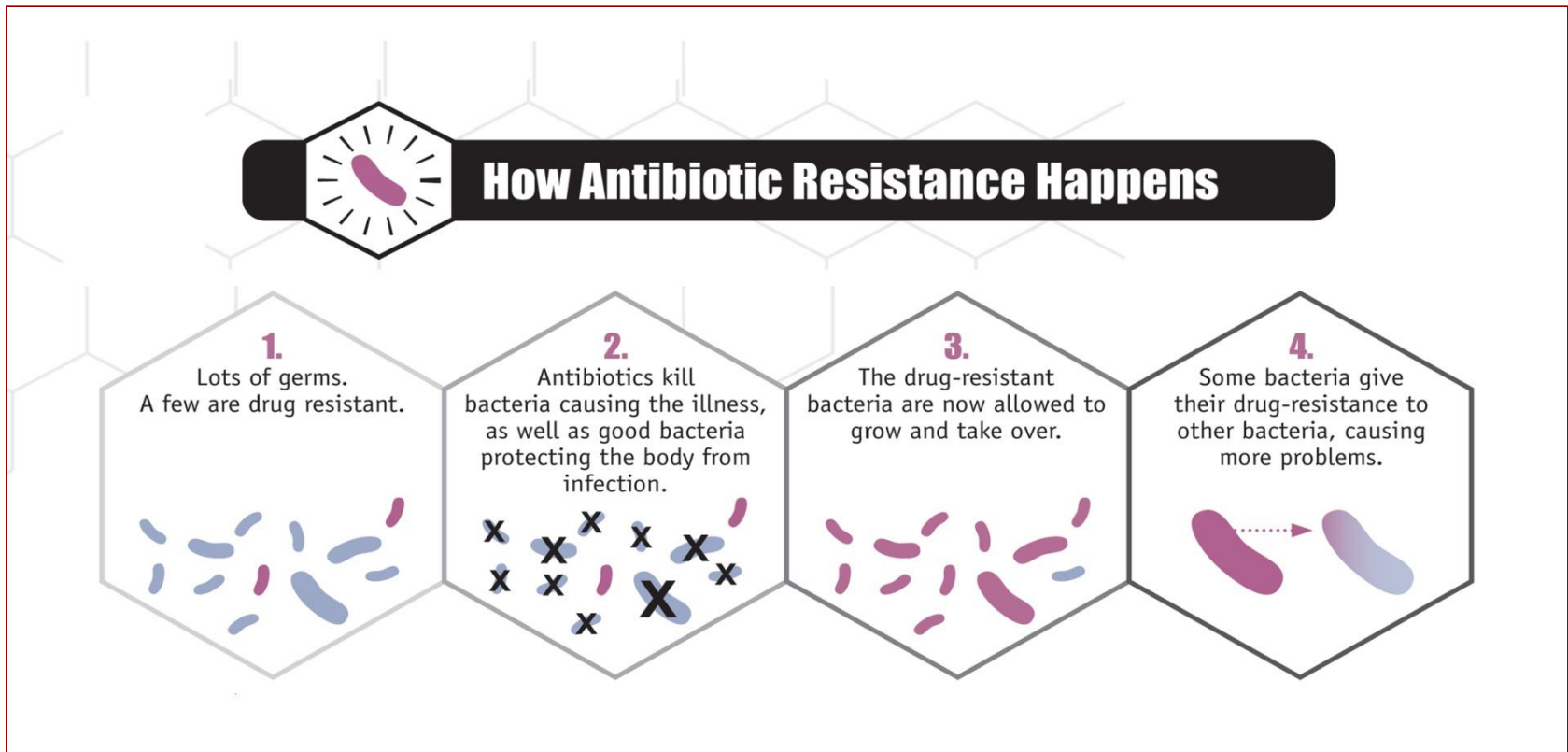
# KONJUGACE



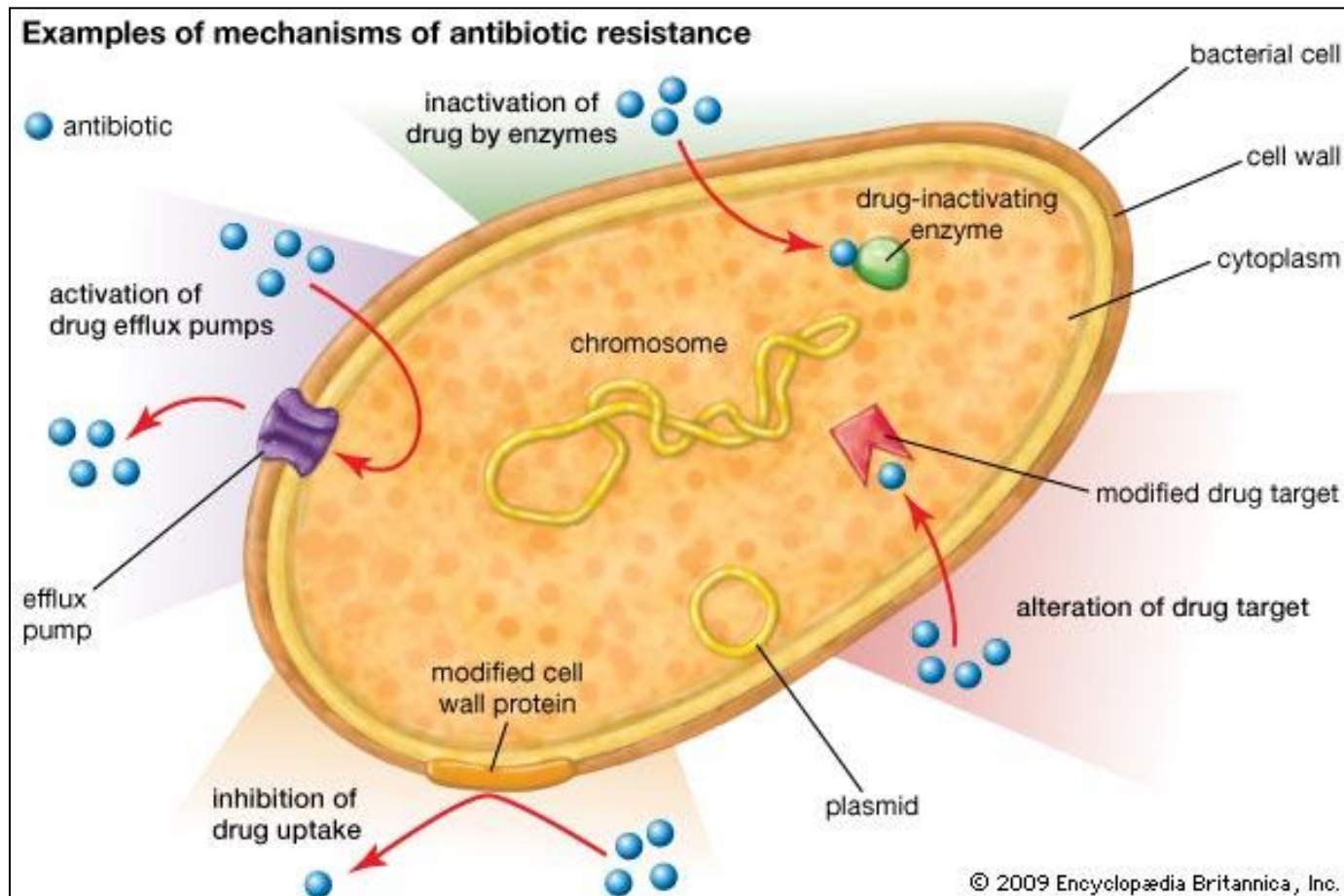


# SELEKCE A ŠÍŘENÍ REZISTENCE

- **Selekční tlak antibiotika**
  - Hlavní faktor šíření bakteriální rezistence



# MECHANISMY VZNIKU REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA



# MECHANISMY VZNIKU REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA

## 1. Změna cílové molekuly

- ❑ Beta-laktamy, makrolidy, linkosamidy

## 2. Zhoršený průnik do buňky

- ❑ Aminoglykosidy, tetracykliny, chinolony

## 3. Efflux (aktivní vyčerpání z buňky)

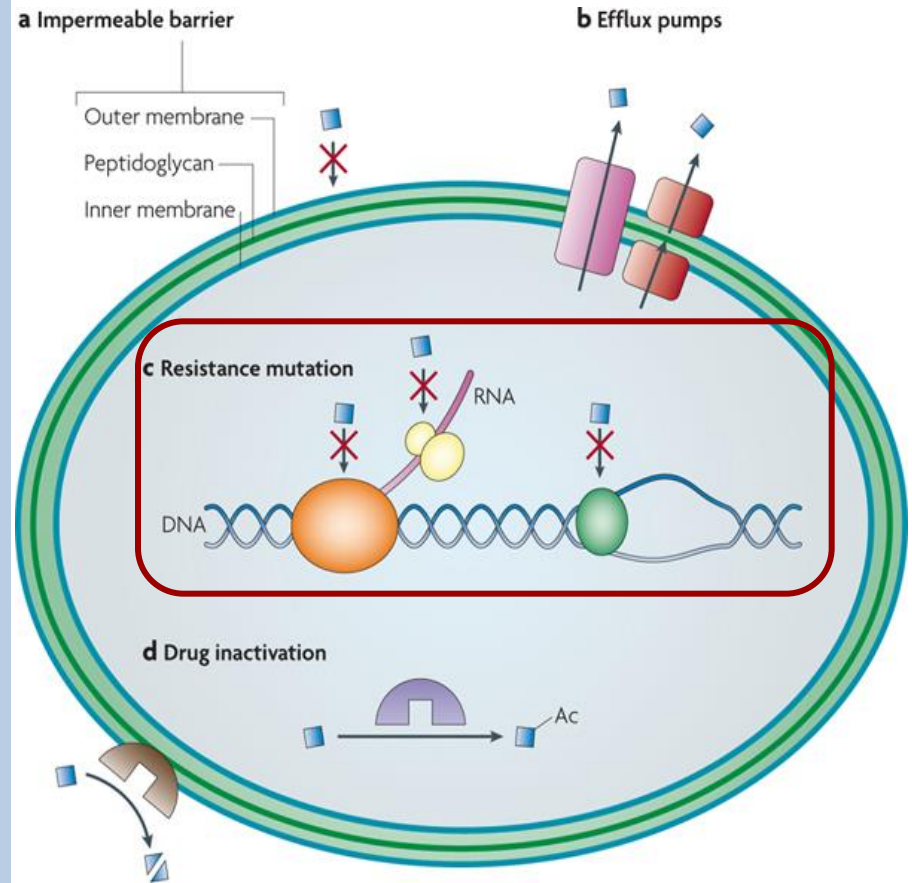
- ❑ Aminoglykosidy, tetracykliny, chinolony

## 4. Inaktivace enzymy

- ❑ Enzymy rozkládající beta-laktamy

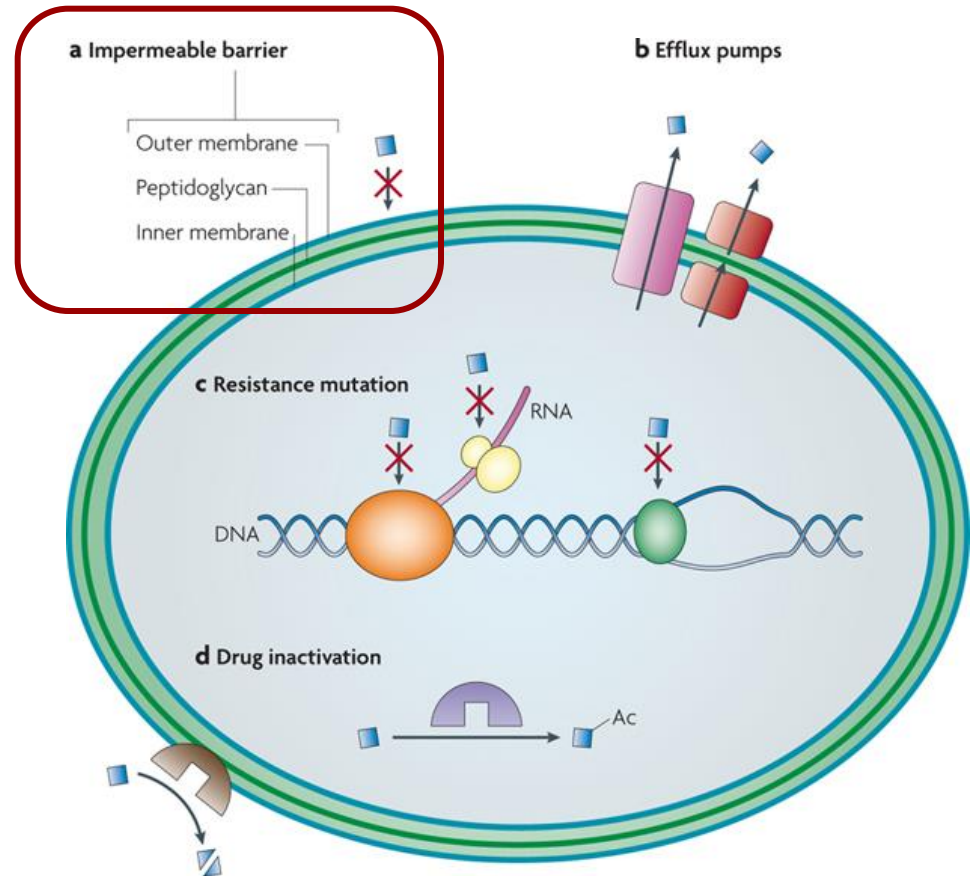
# ZMĚNA CÍLOVÉ MOLEKULY

- **Methylace v molekule rRNA**
  - Streptokoky, pneumokoky
  - **STOP** vazba makrolidů a linkosamidů
- **Mutace genu pro topoizomerázu**
  - Rezistence k fluorochinolonům
- **MRSA** (*S. aureus* rezistentní k methicilinu)
  - Modifikovaný PBP2a



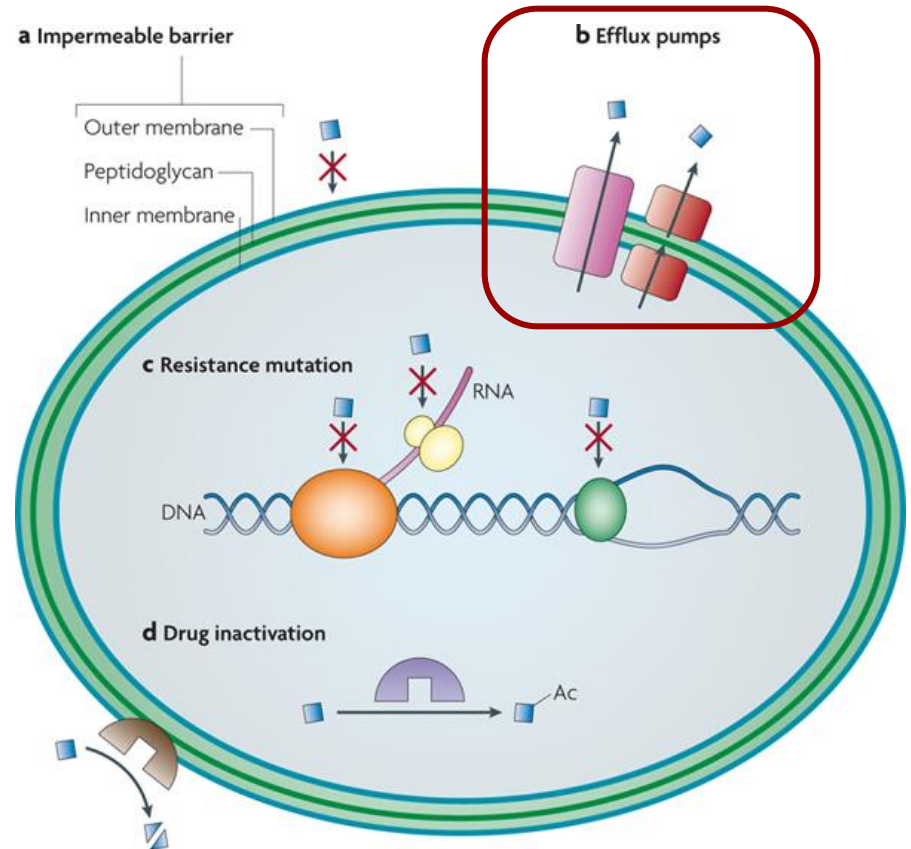
# ZHORŠENÝ PRŮNIK DO BUŇKY

- Především u G-bakterií
- Změna propustnosti porinů
  - pseudomonády



# EFFLUX

- Aktivní transport antibiotika z buňky
- Snížená koncentrace antibiotika v buňce
  - Nižší účinnost antibiotika





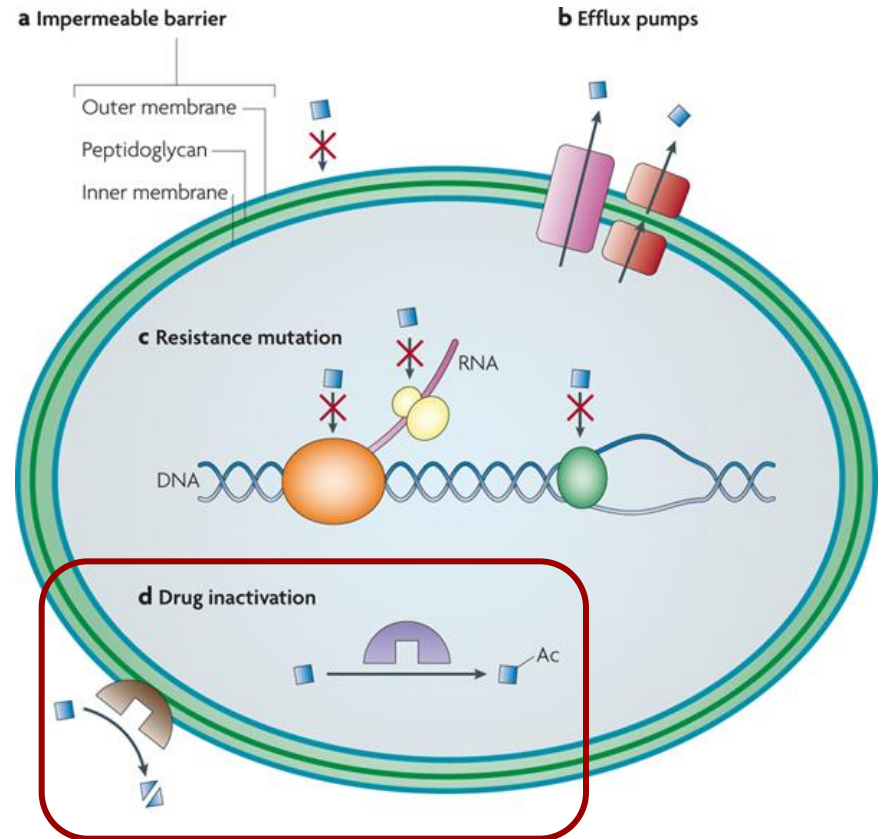
# INAKTIVACE VLIVEM ENZYMŮ

## – Modifikace antibiotika

- Aminoglykosidy (acetyltransferázy, adenyltransferázy,..)

## – Degradace antibiotika

- Beta-laktamázy



# VYBRANÉ FENOTYPY REZISTENCE

- Enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz
  - **ESBL** („*extended-spectrum beta lactamases*“)
    - Hydrolýza: Peniciliny, cefalosporiny a monobaktamy
  - **Typ AmpC**: peniciliny, většina cefalosporinů a monobaktamy
  - **Karbapenemázy**
    - Hydrolýza většiny beta-laktamových ATB včetně karbapenemů
    - Epidemiologicky nejzávažnější rezistence



# VYBRANÉ FENOTYPY REZISTENCE

- Enterobakterie s rezistencí k fluorochinolonům
- Kmeny *Pseudomonas aeruginosa*
  - Rezistence k beta-laktamovým ATB, aminoglykosidům, fluorochinolonům a karbapenemům
- MRSA (methicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*)

# RIZIKOVÁ MÍSTA VÝSKYTU A ŠÍŘENÍ REZISTENCE

- Prostředí s vysokou koncentrací lidí nebo zvířat, kde dochází k aplikaci ATB
  - Nemocniční zařízení
  - Ústavy sociální péče
  - Velkochovy zvířat

# DŮSLEDKY ATB REZISTENCE

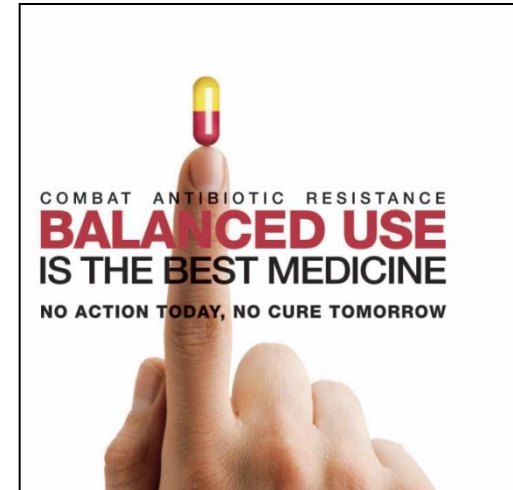


- Riziko selhání ATB léčby
  - Vzestup morbidity a mortality
- **Negativní role rezistentních bakterií u nozokomiálních infekcí**
- Vyšší ekonomické náklady na léčbu
- **Prodloužená délka hospitalizace**

# MOŽNOSTI ŘEŠENÍ

- Racionální aplikace ATB
- Dodržování hygienicko-epidemiologických režimů
- Sledování rezistence bakteriálních patogenů
- Tvorba schémat ATB léčby určitých bakteriálních infekcí
- Vývoj nových antimikrobiálních látek
- Informovanost odborné i laické veřejnosti

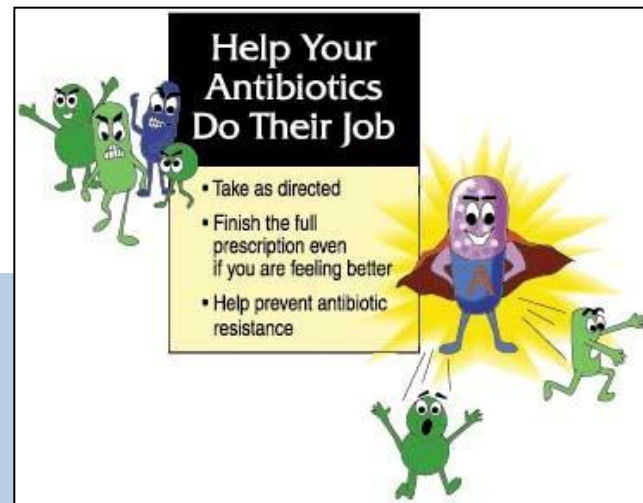
# PRINCIPY RACIONÁLNÍ ATB LÉČBY



- Uplatnění mikrobů v daném místě infekce
- **Epidemiologická situace**
- Rezistence nejčastějších bakteriálních patogenů v daném místě
- **Farmakokinetika a farmakodynamika ATB**
- Pacient (funkce ledvin a jater, alergie,..)

# ČASTÉ CHYBY V ATB LÉČBĚ

- Podání ATB u neinfekčních stavů
- Předčasná změna ATB
- Zbytečné podání širokospektrého ATB
- Podání nízké dávky ATB
- Nedostatečná či zbytečně dlouhá terapie
- Zbytečné podání kombinace ATB
- Nedostatečný počet mikrobiologických vyšetření
- Podání ATB u běžných respiračních infekcí



## LITERATURA

- Votava M., et al.: Lékařská mikrobiologie obecná, 2. přepracované vydání, Neptun 2005; ISBN 80-86850-00-5.
- Kolář M., et al.: Vliv antibiotické léčby na vývoj bakteriální rezistence. Klin. Farmakol. Farm. 2010; 24 (4): 181-183.
- Kolář M.: Vývoj bakteriální rezistence a nová antimikrobní léčiva. Interní Med. 2007; 5: 213-216.
- Urbášková P., et al.: Antibiotická rezistence bakterií-hrozba selhání léčby infekcí neustále sílí. Medical Tribune [online] 2012; 2 [cit. 2015-08-05].
- Kolář M.: Bakteriální rezistence k antibiotické léčbě. Postgraduální medicína [online] 2013; 8 [cit. 2015-08-05].