

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Veřejné zdravotnictví B5347

**Pavína Javůrková**

Studijní obor: Asistent ochrany a podpory veřejného zdraví 5346R007

**REZISTENCE MIKROBŮ NA ANTIBIOTIKA**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Drahomíra Rottenbornová

PLZEŇ 2017

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 28. 3. 2017

.....

vlastnoruční podpis

## **Poděkování**

Děkuji MUDr. Drahomíře Rottenbornové za odborné vedení práce, poskytování rad, materiálních podkladů a za velmi profesionální a trpělivý přístup.

## **Anotace**

Příjmení a jméno: Pavlína Javůrková

Katedra: Katedra záchranářství a technických oborů

Název práce: Rezistence mikrobů na antibiotika

Vedoucí práce: MUDr. Drahomíra Rottenbornová

Počet stran – číslované: 63

Počet stran – nečíslované: 25

Počet příloh: 2

Počet titulů použité literatury: 46

Klíčová slova: antibiotika, antiinfektiva, rezistence, mikroorganismy

### **Souhrn:**

Tato bakalářská práce se věnuje rezistenci mikrobů na antibiotika. Práce je rozdělena na dvě části – teoretickou a praktickou.

V teoretické části se zabýváme antibiotickými preparáty, rozdělením antiinfekčních léčiv, zásadami racionální antimikrobiální terapie, problematikou mikrobiální rezistence, příčinami vzestupu a šíření rezistence, dopady mikrobiální rezistence a krátce také antibiotickou politikou.

Praktická část obsahuje výsledky a analýzu výzkumného šetření, které bylo uskutečněno pomocí dotazníku. Výzkum měl zjistit úroveň znalostí široké veřejnosti o správném užívání antibiotik, nežádoucích účincích antimikrobiálních léčiv a mikrobiální rezistenci.

## **Annotation**

Surname and name: Pavlína Javůrková

Department: Department of Paramedic Rescue Work and Technical studies

Title of thesis: Microbial Resistance to Antibiotics

Consultant: MUDr. Drahomíra Rottenbornová

Number of pages – numbered: 63

Number of pages – unnumbered: 25

Number of appendices: 2

Number of literature items used: 46

Keywords: antibiotics, anti-infectives, resistance, microorganisms

### Summary:

This Bachelor thesis is following the topic microbial resistance to antibiotics. The thesis is divided into two parts – theoretical and practical.

In the theoretical part we are writing about antibiotic medicaments, division of anti-infectives, principles of rational antimicrobial therapy, microbial resistance, reasons of increase and spread of resistance, consequences of microbial resistance and in brief about antibiotic policy as well.

The practical part of our thesis is composed of results and analysis of the research which was realized by a survey. The goal of our research was to find out the level of knowledge of general public about correct usage of antibiotics, side effects and microbial resistance.

# OBSAH

ÚVOD.....	11
TEORETICKÁ ČÁST .....	13
1 ANTIBIOTIKA .....	14
1.1 Historie a současnost antimikrobiální terapie.....	14
1.2 Spektrum účinku antibiotik.....	16
1.3 Dělení antibiotik podle intenzity účinku.....	16
1.4 Dělení antibiotik podle místa a mechanismu účinku .....	16
1.4.1 Inhibice syntézy buněčné stěny .....	17
1.4.2 Inhibice proteosyntézy.....	17
1.4.3 Porucha syntézy nukleových kyselin.....	17
1.4.4 Poškození cytoplazmatické membrány .....	18
1.4.5 Antimetabolity .....	18
1.5 Nežádoucí účinky antibiotik .....	18
1.6 Antibiotická profylaxe .....	19
1.6.1 Antibiotická profylaxe v chirurgii .....	19
1.7 Testování citlivosti mikrobů na antibiotika .....	19
1.7.1 Kvalitativní metody .....	19
1.7.2 Kvantitativní metody .....	20
2 ROZDĚLENÍ ANTIINFEKČNÍCH LÉČIV .....	21
2.1 Antibiotika .....	21
2.1.1 Beta-laktamy.....	21
2.1.2 Tetracykliny.....	24
2.1.3 Aminoglykosidy .....	25
2.1.4 Makrolidy .....	26
2.1.5 Linkosamidy .....	27
2.1.6 Amfenikoly.....	27
2.1.7 Polypeptidy.....	27
2.1.8 Glykopeptidy .....	28
2.1.9 Ansamyciny .....	28
2.1.10 Sulfonamidy a pyrimidiny .....	28
2.1.11 Nitroimidazoly.....	29
2.1.12 Nitrofurany .....	29
2.1.13 Chinolony .....	29
2.1.14 Nově vyvíjená antibiotika.....	29
2.1.15 Antituberkulotika.....	31

2.2	Antimykotika .....	32
2.3	Antivirotika .....	32
2.4	Antiparazitika.....	33
3	RACIONÁLNÍ ANTIMIKROBIÁLNÍ TERAPIE.....	34
3.1	Obecné zásady používání antibiotik .....	34
3.2	Volba antibiotik .....	34
3.3	CRP.....	35
4	MIKROBIÁLNÍ REZISTENCE .....	36
4.1	Definice.....	36
4.2	Přirozená rezistence .....	36
4.3	Získaná rezistence .....	36
4.4	Genetická podstata rezistence .....	36
4.4.1	Chromozomální rezistence .....	37
4.4.2	Extrachromozomální rezistence .....	37
4.5	Mechanismy vzniku rezistence .....	37
4.5.1	Tvorba inaktivujících enzymů .....	37
4.5.2	Změna permeability bakteriální stěny .....	37
4.5.3	Bakteriální eflux .....	38
4.5.4	Změna cílového místa.....	38
4.5.5	Změna bakteriálního metabolismu .....	38
4.6	Zkřížená rezistence .....	38
4.7	Multirezistence.....	38
4.8	Problematické rezistentní druhy bakterií .....	39
5	PŘÍČINY VZESTUPU A ŠÍŘENÍ REZISTENCE .....	40
5.1	Dostupnost antibiotik.....	40
5.2	Desinfekční prostředky .....	41
5.3	Používání antibiotik ve velkochovech .....	41
5.4	Neadekvátní antibiotická léčba .....	41
5.5	Nesprávné a nedostatečné dávkování antibiotik .....	42
6	DOPADY MIKROBIÁLNÍ REZISTENCE.....	43
7	ANTIBIOTICKÁ POLITIKA V ČR A EVROPĚ.....	44
7.1	Národní antibiotický program.....	44
7.1.1	Antibiotická střediska .....	44
7.2	Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí.....	45
7.2.1	EARS-net.....	45
7.2.2	Evropský antibiotický den .....	45
	PRAKTICKÁ ČÁST .....	46

8	VÝZKUMNÝ PROBLÉM .....	47
9	CÍLE A PŘEDPOKLADY .....	48
9.1	Cíle.....	48
9.2	Předpoklady .....	48
10	METODIKA VÝZKUMU.....	49
11	ANALÝZA A INTERPRETACE ZÍSKANÝCH ÚDAJŮ .....	50
12	VYHODNOCENÍ PŘEDPOKLADŮ .....	65
13	DISKUZE .....	69
14	VÝSTUP PRO PRAXI.....	72
	ZÁVĚR.....	73
	BIBLIOGRAFIE .....	75
	SEZNAM ZKRATEK .....	80
	SEZNAM TABULEK .....	82
	SEZNAM GRAFŮ .....	83
	SEZNAM OBRÁZKŮ .....	84
	SEZNAM PŘÍLOH .....	85
	PŘÍLOHA A DOTAZNÍK .....	86
	PŘÍLOHA B LETÁK – PŘEDNÍ STRANA.....	89
	PŘÍLOHA B LETÁK – ZADNÍ STRANA.....	90



## ÚVOD

Od 40. let minulého století se antibiotika užívají k různorodým účelům, ne jen k léčbě pacientů, ale i k předcházení nemocí u chovatelských zvířat za účelem maximalizace výnosů. Díky antibiotikům se mnoho onemocnění způsobených bakteriemi, které byly dříve neléčitelné, stalo kontrolovatelnými a používáním antibiotik na chirurgických odděleních se značně snížila pooperační úmrtnost. Účinnost antibiotik je ale notně podlomena převážně kvůli jejich nadměrné spotřebě a nevhodnému užívání – zejména podáváním antibiotik k léčbě virových infekcí jako je chřipka nebo jejich zneužíváním ve velkochovech.

Rezistence na antibiotika znamená schopnost mikrobů odolávat statickým nebo cidním účinkům antimikrobiálních látek. Získaná mikrobiální rezistence na antibiotika představuje v současné době velkou výzvu pro moderní medicínu. Mikrobiální rezistence stojí v cestě úspěšné léčbě mnoha více či méně závažných onemocnění. Kupříkladu tuberkulóza je do značné míry preventabilní a léčitelná choroba, která vyžaduje důsledné dodržování léčebného režimu po poměrně dlouhou dobu. Multirezistentní tuberkulóza je způsobena právě nesprávným užíváním antibiotik, konkrétně třeba odchýlením se od léčebného plánu. Hrozné je, že zatímco se bakterie rychlým tempem vyvíjejí, aby se vyhnuly antibakteriálním účinkům antibiotik, farmaceutický průmysl s vývojem nových antibiotik hodně zaostává.

Rapidní nárůst četnosti rezistence mikrobiálních kmenů se dotýká celosvětové populace. Při výskytu rezistence se prodlužuje doba léčby a omezují se možnosti antimikrobiální terapie. I hospitalizace pacientů v nemocnici může být prodloužena, což ekonomicky zatěžuje zdravotnictví. Riziko úmrtí pacienta se zvyšuje. Může nastat tzv. post-antibiotická éra, kdy antibiotika už nebudou fungovat a běžné infekce či drobná poranění budou opět mít schopnost zabíjet.

K tomu, abychom zachovali účinnost stávajících antibiotik, je nutné mít komplexní přístup. Je zapotřebí sdíleného úsilí všech aktérů včetně vlády, poskytovatelů zdravotní péče, farmaceutických společností a pacientů. Naše práce se zaměřuje na posledního jmenovaného – pacienta.

Cílem práce je zmapovat informovanost a úroveň znalostí široké veřejnosti o správném způsobu podávání a užívání antibiotik, o možných nežádoucích účincích užívání antibiotik a o existenci mikrobiální rezistence k antibiotikům.

Bakalářská práce je rozdělena do dvou částí, a to na teoretickou a praktickou. Teoretická část obsahuje 7 kapitol. Zabýváme se antibiotickými preparáty, rozdělením antiinfekčních léčiv, zásadami racionální antimikrobiální terapie, problematikou mikrobiální rezistence, příčinami vzestupu a šíření rezistence, dopady mikrobiální rezistence a krátce také antibiotickou politikou.

Praktická část je založena na výsledcích a analýze kvantitativního výzkumného šetření, které bylo uskutečněno pomocí dotazníku. Výzkum zjišťuje úroveň znalostí široké veřejnosti o správném užívání antibiotik, nežádoucích účincích antimikrobiálních léčiv a mikrobiální rezistenci. Výsledek našeho šetření využijeme dále k vytvoření informativního letáku.

## **TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 ANTIBIOTIKA

Antimikrobiální látky jsou látky, které se používají k prevenci a léčbě infekčních onemocnění. Látky přírodního mikrobiálního původu (převážně z plísní a také některých bakterií) se nazývají **antibiotika**. Naopak látkám připraveným pouze synteticky říkáme chemoterapeutika. V běžné praxi se stále častěji termín antibiotika používá pro všechna antibakteriální léčiva neohledě na jejich přírodní či chemický původ, a stejně tak budeme se slovem antibiotika pracovat i v této bakalářské práci. Antimikrobiální látky jsou tedy širší pojem a též zahrnují antimykotika s protihoubovými účinky, antivirotika, která působí proti virům a antiparazitika (proti parazitům). [1, 2]

## 1.1 Historie a současnost antimikrobiální terapie

„Někdy člověk najde to, co nehledá.“ Sir Alexander Fleming <sup>1</sup>

Flemingovým šťastným objevem penicilinu na počátku 20. století historie využívání mikroorganismů k léčení nemocí nezačíná. Již od starověku lidé používali empirických zkušeností předávaných z generace na generaci o léčivých účincích přírodních látek (v té době hlavně o plísních). Ve starověkém Řecku se plesnivým chlebem léčila zranění a infekce. V Rusku zase používali k těmto účelům zahřátou zeminu. Babylonští lékaři uzdravovali pacienty s očními infekcemi směsí žabí žluči a zkyslého mléka. První zmínka v odborné literatuře ale byla dokumentována až v roce 1640. John Parkinson, botanik a lékárník krále Jakuba I. Stuarta, doporučoval ve své knize „Theatrum botanicum“ používat plíseň z lebek oběšenců nebo popravených. [2, 3]

Dávno před Flemingovým objevem si mnozí vědci začali všimnout antagonistického vztahu mezi určitými druhy mikroorganismů. Jedním z nich byl mimo jiné i Joseph Lister (průkopník antiseptické chirurgie), který v roce 1871 charakterizoval antimikrobiální účinek plísní rodu *Penicillium*. Luis Pasteur se se svým kolegou v roce 1877 zabývali vzájemným vlivem plísně a původcem antraxu – bakterií *Bacillus anthracis*. Z českého pohledu nemůžeme nevyzdvihnout lékaře Ivana Honla a Jaroslava Bukovského, kteří na sklonku 19. století popsali antimikrobiální účinek pyocyanázy (extrakt z kultury *Pseudomonas aeruginosa*) používaného k terapii bércových vředů. [4]

---

<sup>1</sup>WENNERGREN, Göran a LAGERCRANTZ, Hugo. „One sometimes finds what one is not looking for” (Sir Alexander Fleming). *Acta Paediatrica* [online]. 2007, **96**(1), 141-144 [cit. 2017-01-13]. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00098.x. ISSN 08035253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2007.00098.x>

Výrobou Salvarsanu, sloučeniny arsenu účinnému na syfilitickou bakterii *Treponema pallidum*, v roce 1910 počala éra antiinfekční chemoterapie. Toto významné období vrcholí ve 30. letech 20. století, kdy německý lékař a chemik Gerhard Domagk objevil organické barvivo prontosil rubrum. Sulfonamid s obchodním názvem Prontosil působil na streptokokové infekce, ale až po té, co se v těle metabolizoval. Sulfonamidy byly vytlačeny penicilinem v polovině 20. století. [4]

Penicilin byl objeven roku 1928 skotským lékařem sirem Alexandrem Flemingem. Všiml si, že okolí kolonie *Staphylococcus aureus* na staré agarové plotně je kontaminováno modrozelenou plísní (později pojmenované *Penicillium notatum*), což ho vedlo k myšlence, že mikroorganismy jsou schopny produkovat substance, které inhibují růst jiných mikroorganismů. Fleming se pokoušel izolovat čistý penicilin, ale nepodařilo se mu to. Dokázal to až v roce 1940 tým vědců, který vedl Howard Florey. Penicilin, význačný lék co se bezpečnosti a efektivity týče, začal být masivně užíván během 2. světové války a zachránil bezpočet životů vojáků i civilistů. Nové a nové druhy antibiotik byly objevovány během následujících dvou dekad a toto období je považováno za zlatou éru antimikrobiální terapie. V roce 1944 Selman Waksman objevil druhé klinicky velmi důležité antibiotikum – streptomycin. Tento mikrobiolog též poprvé použil termín antibiotikum. Posléze byla objevena antibiotika jako tetracyklin, chloramfenikol, makrolidy a vankomycin. [5]

Celkem bylo v období od 1930 – 1962 objeveno 20 tříd antibiotik. Od roku 2000 vzniklo pouze 5 nových antibiotických tříd, nicméně 4 z nich nejsou opravdová novinka – daptomycin byl izolován již na začátku 80. let, linezolid je synteticky připraven z látky objevené v letech 70. a podobně na tom je fidaxomicin i retapamulin. V lednu roku 2015 byl ale vědci z university v Bostonu oznámen nález zcela nového nadějného antibiotika – teixobactinu. Teixobactin je zatím v třetí fázi klinického hodnocení. Podrobněji je o nově vyvíjených ATB pojednáno v podkapitole 2.1.14. [6, 7, 8]

Důvodů pro klesající zájem farmaceutického průmyslu vyrábět nová antibiotika můžeme najít mnoho. Jedním z hlavních faktorů jsou peníze a čas. Podle americké asociace infekčních nemocí (The Infectious Diseases Society of America, IDSA) je „*k uvedení nového léku na trh nutná investice v řádu 800 milionů dolarů a minimálně 10 let výzkumu.*“ [9, s. 3] Dále musí farmaceutické společnosti financovat nemalé částky do výzkumu léků, které se na trh ve finále vůbec nedostanou. [9]

## 1.2 Spektrum účinku antibiotik

Podle velikosti množství druhů citlivých bakterií dělíme antibiotika na přípravky s úzkým, středně širokým a širokým spektrem účinku. Antibiotika (ATB) s *úzkým spektrem* účinku působí pouze na velmi omezený počet mikrobů. Příkladem mohou být antituberkulotika či vankomycin, který je omezen na grampozitivní (G+) bakterie. *Středně širokospektré* antibiotikum je třeba penicilin efektivní na G+ mikroby, ale neúčinný na většinu gramnegativních (G-) tyčinek. Mezi *širokospektrá* antibiotika patří například tetracykliny, cefalosporiny a chinolony vyšších generací, která postihují jak G+ tak G- bakterie. [1]

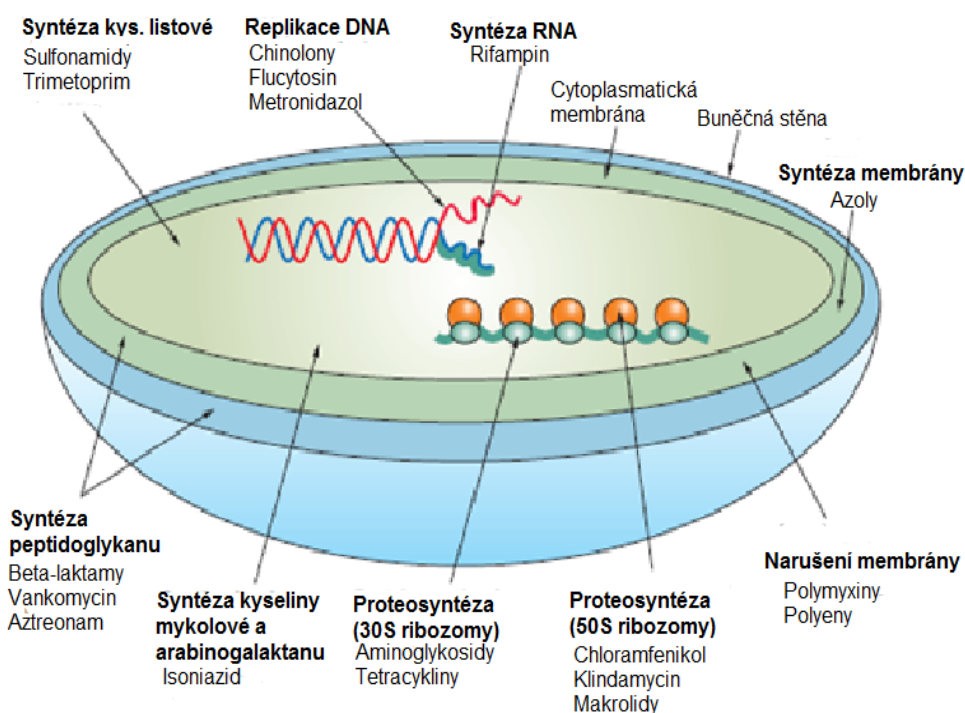
## 1.3 Dělení antibiotik podle intenzity účinku

Antimikrobiální látka může mít dva rozdílné typy intenzity účinku: statické a cidní. *Bakteriostatické* látky inhibují růst a další množení bakterií a jejich účinek je zjevný po 3-4 dnech od zahájení léčby. Jedná se například o tetracykliny nebo sulfonamidy. *Baktericidní* látky působí rychleji (efekt je znatelný již po 48 hodinách) a pro bakterii jsou usmrcující. Příkladem baktericidních antibiotik jsou beta-laktamy či aminoglykosidy. Mnoho primárně bakteriostatických ATB působí ve vyšších dávkách také baktericidně. [1]

## 1.4 Dělení antibiotik podle místa a mechanismu účinku

Jedna z klasifikací antibakteriálních léků je na základě způsobu, kterým působí na bakteriální buňku. Místa, kde antibiotika účinkují, jsou znázorněna na následujícím obrázku. Jedná se o buněčnou stěnu, nukleové kyseliny, ribozomy a cytoplazmatickou membránu.

Obrázek 1: Místa účinku antibiotik



Zdroj: <http://docplayer.cz/21351302-M-i-k-r-o-b-i-o-m-antibiotika-probiotika-a-prebiotika-v-bezne-lekarske-praxi-zari-2015.html>

#### 1.4.1 Inhibice syntézy buněčné stěny

Vůbec nejčastější mechanismus účinku antibiotik je potlačení syntézy buněčné stěny. Antibiotika patřící do této skupiny fungují tak, že se naváží na určité enzymy buněčné stěny (peptidoglykany), která je pro život bakterie esenciální. Pokud je mikrob ve fázi růstu, dojde k osmotické lýze. Takto působící ATB jsou baktericidní a příkladem mohou být beta-laktamy, glykopeptidy a antituberkulotika. [1, 10]

#### 1.4.2 Inhibice proteosyntézy

Zneškodnění tvorby bílkovin se odehrává na ribozomech bakteriální buňky, kam se antibiotika naváží. Účinkují na ribozomální podjednotku 30S (např. tetracykliny) nebo 50S (makrolidy či linkosamidy) s bakteriostatickým působením. [1]

#### 1.4.3 Porucha syntézy nukleových kyselin

Antimikrobiální léčiva, které způsobují poruchu syntézy nukleových kyselin zasahují do DNA a transkripce RNA. Chinolony jsou schopny zastavit syntézu DNA-gyrázy, důležitého enzymu nutného k replikaci DNA. Kromě chinolonů do této skupiny ještě řadíme například rifampicin nebo nitroimidazoly. [1, 11]

#### 1.4.4 Poškození cytoplazmatické membrány

Preparáty, které poškozují cytoplazmatickou membránu, narušují její integritu a vedou k nekontrolovatelnému uvolnění obsahu buňky, následnému narušení membránového potenciálu a zániku buňky. Příkladem těchto preparátů jsou lokálně užívané baktericidní polypeptidy a fungistatická antibiotika. [1, 12]

#### 1.4.5 Antimetabolity

Antimetabolity jsou léčiva, která zasahují do průběhu určitých metabolických reakcí v buňce. ATB z této skupiny jsou z větší části bakteriostatická. Patří sem sulfonamidy nebo trimethoprim inhibující syntézu růstového faktoru bakterií - kyseliny listové. [1]

### 1.5 Nežádoucí účinky antibiotik

Nežádoucí účinek antibiotika je vedlejší efekt po podání léku, který se objevuje vedle toho terapeutického. Je specifický pro jednotlivé třídy antibiotik. Běžné nežádoucí účinky spojené s užíváním antimikrobiálních látek zahrnují alergickou vyrážku, nauzeu nebo průjem. Může ale docházet i k závažným stavům jako je anafylaktický šok nebo fatální aplastická anemie. [1, 13]

Peniciliny nebo cefalosporiny často způsobují **alergické reakce** s pestrými projevy. Objevuje se např. urtika (kopřivka), horečka, alergická fotodermatitida, edém. Alergické reakce mohou být časné i pozdní. Anafylaktický šok je život ohrožující stav, který může nastat velmi rychle (do 30 minut) od parenterálního podání antibiotika. [1, 13]

**Toxické účinky** patří k významným nežádoucím účinkům. Nejčastěji se projevují u pacientů s onemocněním jater nebo ledvin v případech, kdy se adekvátně nezredukuje dávkování antibiotika. Přímé lokální toxické působení se manifestuje např. bolestivostí v místě vpichu, flebitidou (zánětem žíly) po intravenózní aplikaci nebo podrážděním gastrointestinálního traktu po perorálním podání. Z dalších vedlejších účinků je nutno uvést neurotoxicitu, hepatotoxicitu, nefrotoxicitu, hematotoxicitu a ototoxicitu. [1, 13]

Změnou přirozené mikroflóry kůže a sliznic dochází k **biologickým účinkům** antibiotik. Při vyhubení fyziologické střevní mikroflóry je častý průjem s rizikem dehydratace. Dalším projevem může být pseudomembranózní kolitida, kvasinková vulvovaginitida nebo sepse vyvolané pseudomonádami či enterokoky. [1, 13]



## 1.6 Antibiotická profylaxe

Antibiotická profylaxe spočívá v předcházení vzniku infekce podáním antibiotik. Profylaxi dělíme na primární (zabránění vzniku počáteční infekce) a sekundární (ochrana před rekurentní infekcí). Správná antibiotická profylaxe musí být namířena proti konkrétnímu mikrobiálnímu původci a měla by trvat jen po dobu přímé hrozby vzniku infekce. Nechirurgická profylaxe se užívá například k prevenci revmatické horečky po onemocnění vyvolané streptokoky skupiny A nebo k zabránění recidivy genitálního operu. Postexpoziční profylaxe je indikována u osob po kontaktu s meningokokovým onemocněním, pertusí (černým kašlem), po vdechnutí antraxových spor či po pokousání zvířetem. [1, 14, 15]

### 1.6.1 Antibiotická profylaxe v chirurgii

Chirurgická profylaxe se používá ke snížení rizika vzniku infekce v místě výkonu. Optimální antimikrobiální profylaktická léčiva by měla být baktericidní, netoxická, úzkospektrá a účinná na typická mikrobiální agens, která způsobují postoperační infekce. Nejčastěji užívaná antibiotika v profylaxi jsou beta-laktamy. Ideálně by se s podáním antibiotik mělo začít těsně před operací a doba trvání podávání ATB by neměla překročit 48 hodin; takto prodloužená doba je možná např. u kardiochirurgických výkonů nebo implantací. Chirurgická profylaxe je doporučována u procedur s významným rizikem vzniku pooperační infekce, při implantování cizích těles nebo v případech, kdy je sice nebezpečí infekce malé, ale může mít ničující důsledky. Neopodstatněná nebo často používaná profylaxe u hospitalizovaných pacientů může vést k selekci rezistentních mikrobů. [1, 14, 15, 16]

## 1.7 Testování citlivosti mikrobů na antibiotika

Pro efektivní antibiotickou léčbu a potlačení rezistentních kmenů je informace o citlivosti či rezistenci mikroba velmi podstatná. Rozlišujeme kvalitativní metody a kvantitativní metody vyšetřování citlivosti. [16]

### 1.7.1 Kvalitativní metody

Kvalitativní metoda slouží pouze ke zjištění toho, zda je mikrob citlivý či rezistentní k určitému antibiotiku. Mezi tyto metody zařazujeme **diskový difuzní test**, který je v praxi nejpoužívanější. K testování se používá papírový disk saturovaný daným množstvím ATB. Disky (maximálně 6 na jedné půdě) se přikládají na kultivační půdu s naočkovaným vyšetřovaným bakteriálním kmenem. Půda s disky se inkubuje 18 – 24

hodin při teplotě 37°C. Poté se změří průměry inhibičních zón (IZ). Inhibiční zóna je místo okolo disku, kde je bakteriím zabráněn růst. Průměr IZ se porovná s referenčními hodnotami, které poskytuje instituce EUCAST (z angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) nebo americká CLSI (z angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*). Když je IZ větší než referenční hodnota, pak je mikrob citlivý. Jsou-li bakterie vyrostlé až k disku nebo je-li IZ menší než referenční hodnota, pak je mikrob rezistentní na dané antibiotikum. [1, 17]

### 1.7.2 Kvantitativní metody

Mezi metody kvalitativního stanovování patří mikrodiluční metoda a E-test.

Nejčastěji se ke stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC) používá spolehlivá **mikrodiluční metoda**. K testování jsou potřeba mikrotitrační destičky s jamkami, kde je určitá koncentrace antibiotik v bujónu. Do jamek se pomocí jehlového inokulátoru naočkuje kmen vyšetřovaných bakterií. Po inkubaci se odečítá, zda byl kmen inhibován (bujón je čirý) nebo roste (bujón se zkalil). Za MIC se považuje nejnižší množství ATB, které viditelně zabraňuje růstu bakterií. Tato metoda vyžaduje čistou kulturu bez kontaminace jinými patogeny. [1, 16, 17]

**E-test** kombinuje prvky diskového difúzního testu a mikrodiluční metody. Na půdu, která je naočkována podobně jako v případě difúzního testu, se přikládá E-test. E-test je proužek papíru obsahující na jedné straně stoupající koncentraci antimikrobiální látky od jednoho konce ke druhému. Na druhé straně E-testu je vyznačena přesná hodnota koncentrací. Po inkubaci je možno odečíst MIC tam, kde IZ ve tvaru elipsy přetíná okraj proužku. Tuto kvantitativní metodu určení citlivosti lze provádět na různorodých půdách. Je poměrně drahá a často užívaná u vážně nemocných pacientů. [1, 16, 17]

## 2 ROZDĚLENÍ ANTIINFEKČNÍCH LÉČIV

Preparáty k léčbě infekcí rozdělujeme na antibiotika, antimykotika, antivirotika a antiparazitika.

### 2.1 Antibiotika

Antibiotika můžeme rozdělit podle několika různých hledisek. Z praktického důvodu je nejjednodušší je roztrždit podle jejich chemické struktury, jelikož léčiva téže nebo podobné chemické struktury mají také obdobné spektrum účinnosti, podobný výskyt nežádoucích účinků apod. [16]

#### 2.1.1 Beta-laktamy

Beta-laktamy, léčiva obsahující čtyřčlenný a pro antimikrobní efekt rozhodující beta-laktamový kruh, jsou v praxi nejčastěji používaným antibiotikem. Způsob jejich baktericidního účinku je zneškodnění tvorby buněčné stěny navázáním se na PBP (z angl. *penicilin-binding proteins*), enzym umožňující tvorbu peptidoglykanu, čímž se přerušuje syntéza bakteriální stěny a buňka se rozpadne. Buňky lidského organismu peptidoglykan neobsahují, proto jsou pro nás beta-laktamy jen málo toxické s obecně dobrou snášenlivostí. Z ekonomického hlediska jsou levnější než novější typy antibiotik. [1, 18]

Bakterie si často dovedou vytvořit rezistenci k těmto ATB vytvořením beta-laktamázy, což je enzym, který atakuje beta-laktamový kruh. K překonání této rezistence je nutné spolu s antibiotikem také podat *inhibitor beta-laktamázy* (např. kyselinu klavulanovou). Velmi dobře je také známa adaptace bakterie pomocí změny PBP, tak vznikla bakterie MRSA (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*). Dalším negativem beta-laktamů jsou časté nežádoucí účinky, především pak alergické reakce. [1, 18]

Beta-laktamy zahrnují velké množství druhů antibiotik lišících se po chemické stránce. Pro lepší názornost jsou zobrazeny v tabulce níže.

Tabulka 1: Rozdělení beta-laktamů

Třída		Další dělení	Příklad konkrétního ATB
<b>Peniciliny</b>	úzkospektré	přírozené	benzylpenicilin, fenoxymethylpenicilin
		rezistentní ke stafylokokové penicilináze	methicillin, oxacilin
	širokospektré	aminopeniciliny	ampicilin, amoxicilin
		karboxypeniciliny a ureidopeniciliny	tikarcilin, azlocilin, piperacilin
<b>Cefalosporiny</b>		I. generace	cefalotin
		II. generace	cefoxitin, cefaclor
		III. generace	ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime
		IV. generace	cefepim
<b>Monobaktamy</b>			aztreonam
<b>Karbapenemy</b>			imipenem, meropenem
<b>Inhibitory beta-laktamáz</b>			kyselina klavulanová, sulbaktam, tazobaktam

Zdroj: S použitím zdrojů [1, 19] v seznamu bibliografie tabulku vytvořila autorka.

### 2.1.1.1 Peniciliny

Základní látkou všech penicilinů (PNC) je kyselina 6 - aminopenicilánová s beta-laktamovým kruhem. Patří k jednomu z nejméně toxických antibiotik pro lidský organismus, ale s významným alergenním potenciálem; přecitlivělost se uvádí až u 5 % lidí. Po podání PNC ale může dojít i k dyspeptickým potížím nebo vzácně k Hoigného či Nicolau syndromu. [1, 19, 20]

Podle rozdílné šíře antimikrobiálního spektra se dělí na *úzkospektré*, kam patří základní peniciliny a PNC rezistentní k penicilináze a *širokospektré* aminopeniciliny, karboxypeniciliny a ureidopeniciliny. [1, 19, 20]

**Základní (přírozené) peniciliny** jsou účinné převážně na G+ mikroby. Patří sem acidolabilní peniciliny (např. benzylpenicilin), které jsou inaktivovány nízkým žaludečním pH, a proto je lze používat pouze parenterálně. Naopak fenoxymethylpenicilin je acidorezistentní a vhodný tedy pro perorální podání. Indikací k použití základního PNC jsou například infekce horních cest dýchacích (hlavně streptokokové), syfilis nebo lymeská borelióza. **Peniciliny rezistentní vůči penicilináze** jsou odolné ke stafylokokům, kteří jsou schopni vytvářet beta-laktamázu. Příkladem tohoto antibiotika je oxacilin, což je lék první volby k léčení méně závažných stafylokokových infekcí, nebo methicilin, který je používán jen v zahraničí. [1, 19, 20]

**Aminopeniciliny** jsou hlavními představiteli širokospektrých penicilinů účinkujících i na gramnegativní bakterie, např. *Escherichia coli*, salmonely a hemofily ovšem pouze za předpokladu, že mikrobi neprodukují beta-laktamázy. Mezi aminopeniciliny zahrnujeme amoxicilin s perorálním podáním a ampicilin s podáním injekčním. **Karboxypeniciliny a ureidopeniciliny** jsou významné v terapii nozokomiálních infekcí a účinkují na řadu problémových kmenů jako je *Pseudomonas aeruginosa*, nicméně patří mezi velmi nákladné léky. [1, 19, 20]

### 2.1.1.2 Cefalosporiny

Další ze skupiny beta-laktamových antibiotik jsou cefalosporiny, v přírodě produkovány plísní *Acremonium* (dříve nazývané *Cefalosporium*), ale nyní připravované výhradně synteticky. Základním stavebním prvkem pro jejich výrobu je kyselina 7-aminocefalosporanová. Mají nízkou toxicitu pro makroorganismus, většinou jsou výborně snášeny, a obecně bychom mohli říci, že mají široké spektrum účinku. Cefalosporiny rozdělujeme do pěti generací na základě vlastností jako je například šíře spektra či rezistence k beta-laktamázám. Směrem od první ke čtvrté generaci se zvyšuje účinnost na G- mikroby, ale naopak klesá jejich schopnost usmrcovat G+ bakterie. Vůbec nepůsobí na enterokoky nebo listerie. [1, 19, 20, 21]

**Cefalosporiny I. generace** (např. cefalotin, cefadroxil) působí na většinu grampozitivních bakterií. Užívají se k chirurgické profylaxi, při infekci močových cest nebo na ranné infekce. **Cefalosporiny II. generace** mají stejný účinek jako předchozí generace ATB, ale k tomu jsou ještě efektivní na gramnegativní tyčinky (*Haemophilus influenzae*). Cefuroxin s injekčním podáním lze použít na léčbu meningitidy, cefaklor pro terapii sinusitidy či zánětu středního ucha. **III. generace cefalosporinů** má ještě rozšířenější účinnost na gramnegativní mikroby a ze všech cefalosporinů je tato účinnost nejvyšší. Představiteli jsou cefotaxim a ceftriaxon indikované u meningitid nebo sepsí nezájmého původu. Ceftazidim působí i na *Pseudomonas aeruginosa*. Odolnost vůči beta-laktamasám je vyšší než u předchozích generací, ale rezistence bakterií narůstá pomocí tvorby tzv. širokospektrých beta-laktamás (ESBL, z angl. *extended-spectrum beta-laktamases*), a proto by tato ATB neměla být používána samostatně, ale v kombinaci. **Cefalosporiny IV. generace** jako je cefepim jsou podávány jen parenterálně. Indikací k jejich použití jsou hlavně klinicky extrémně vážné stavy – sepse, těžké močové nebo nitrobřišní infekce aj. **Cefalosporiny V. generace** vykazují výborný antibakteriální účinek proti G+ i G- mikrobům včetně MRSA. Ceftobiprol se užívá k léčbě nozokomiálních i

komunitních pneumonií, ceftolozan v kombinaci s inhibitorem beta-laktamáz tazobaktamem k terapii komplikovaných infekcí močových cest. [1, 19, 20, 21, 22]

### **2.1.1.3 Monobaktamy**

V podstatě jediným v praxi používaným zástupcem skupiny monobaktamů je aztreonam. Aztreonam s parenterálním podáním působí výhradně na gramnegativní bakterie včetně *Pseudomonas*. [1, 19]

### **2.1.1.4 Karbapenemy**

Karbapenemy mají nejširší antimikrobiální spektrum ze všech beta-laktamů – působí na G<sup>+</sup> a G<sup>-</sup> bakterie a anaeroby. Jsou indikovány jako rezervní antibiotika k léčbě nosokomiálních infekcí způsobených velmi rezistentními kmeny (např. *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*) nebo jiných život ohrožujících stavů jako jsou komplikované břišní infekce. Do této skupiny se řadí imipenem, který lze použít jen kombinovaně s cilastinem, a novější meropenem. Cilastin není antibiotikum, ale pouze pomáhá inhibovat v ledvinách určitý enzym, který by jinak imipenem inaktivoval. V současnosti se objevují kmeny, které produkují tzv. metalo-beta-laktamázy, čímž jsou vůči karbapenemům odolné. [1, 19, 20]

### **2.1.1.5 Inhibitory beta-laktamáz**

Inhibitory beta-laktamáz jsou zvláštní skupinou látek, které pouze potencují antimikrobiální účinek antibiotik méně stabilních k beta-laktamáze, aniž by samy měly nějaký klinicky významný efekt vůči bakteriím (více viz výše podkapitola 2.1.1). Nejběžnější jsou kombinace aminopenicilinů a cefalosporinů s inhibitory beta-laktamáz. Co-amoxicilin (amoxicilin + kyselina klavulanová) má značný léčivý účinek na sepse či gynekologické infekce. Co-ampicilin (ampicilin + sulbaktam) má podobné spektrum jako co-amoxicilin. Další možná a velmi účinná kombinace PNC s inhibitorem beta-laktamázy je co-piperacilin (piperacilin + tazobaktam). Sulbaktam lze kromě ampicilinu též účinně kombinovat s cefalosporiny – čteně užívaný je s cefoperazonem. [1, 19]

## **2.1.2 Tetracykliny**

Tetracyklinová antibiotika mají jinou chemickou strukturu než beta-laktamy. Jejich základ tvoří, jak již název vypovídá, čtyři šestičlenné kondenzované cykly. Tetracykliny jsou schopny blokovat tvorbu bílkovin na úrovni ribozomů, díky čemuž mají statický účinek na mikroby. Tetracykliny jsou širokospektrá antibiotika – potlačují růst a reprodukci G<sup>+</sup> a G<sup>-</sup> bakterií, chlamydií, mykoplazmat, spirochet, prvoků aj. Právě pro své

extrémně široké spektrum účinku byly v minulosti nadužívány (a také zneužívány jako přísady ke krmivu jatečných zvířat), a nyní je na ně právě proto spousta kmenů rezistentních. [1, 19, 20, 23]

Hlavním zástupcem skupiny tetracyklinů je perorální doxycyklin užívající se k léčbě atypických pneumonií, kdy je původcem onemocnění např. *Mycoplasma pneumoniae* či rickettsie, dále také některých zoonóz, smíšených komunitních infekcí (sinusitidy, bronchitidy) nebo urogenitálních infekcí. Druhým a současně posledním v praxi běžně užívaným tetracyklinovým preparátem je minocyklin k terapii akné při specifických případech. [1, 19, 20, 23]

Tetracyklinová antibiotika mají četné vedlejší účinky. Poruchy gastrointestinálního traktu jsou přisuzovány poruše saprofytické střevní mikroflóry. Hlavními příznaky bývá průjem, zvracení a laboratorně nedostatek vitamínu K. Antibiotika z této skupiny se ukládají do zubů, čímž způsobují změnu zbarvení (tzv. tetracyklinové zuby), poruchu zubní skloviny a vyšší kazivost, a proto jsou kontraindikovány u dětí do 8 let. Tetracykliny také disponují schopností penetrovat do kostí a hlavně růstových chrupavek, čímž ovlivňují růst dlouhých kostí. Kvůli svému dobrému průchodu do placenty i do mléka kojících žen nejsou podávány těhotným ženám a v období kojení. [1, 19, 20, 23]

### 2.1.3 Aminoglykosidy

Aminoglykosidová antibiotika mají identický mechanismus účinku jako tetracykliny, ale na rozdíl od nich působí baktericidně. Jsou závislí na přítomnosti O<sub>2</sub>, anaerobi jsou tedy na aminoglykosidy přirozeně rezistentní. Spektrum účinku je ale i tak poměrně široké. Nejvíce jsou na ně citlivé G- bakterie (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*...). Pro větší rozšíření antimikrobiálního spektra se kombinují s beta-laktamy, pak účinkují i na grampozitivní mikroby, a využívají se při terapii pseudomonádových či enterokokových infekcí. Výsledný efekt na mikroby je přímo úměrný koncentraci antibiotika. Výhodou je tzv. „postantibiotický efekt“ (PAE) aminoglykosidů, kdy i při nízké koncentraci ATB (po jeho vysazení) dochází k bakteriostáze - bakterie nemohou růst ani se množit. [1, 14, 19, 20, 24]

Nejstarším aminoglykosidovým ATB je streptomycin, izolovaný před více než 70 lety z plísně *Streptomyces griseus*, v současnosti indikovaným k léčbě tuberkulózy v kombinaci s jinými antituberkulotiky. Gentamicin je podáván parenterálně v nemocnicích pacientům s těžkými sepsemi, pneumoniemi či záněty močových cest a jako

profylaxe při chirurgických výkonech. Při výskytu rezistentních kmenů se gentamicin nahrazuje amikacinem. Kanamycin, tobramycin a neomycin slouží pouze k lokálnímu použití. Poslední jmenovaný tvoří v kombinaci s bacitracinem Framykoin – oblíbenou mast k léčbě kožních infekcí. [1, 14, 19, 20, 24]

Aminoglykosidy mají četné nežádoucí a toxické účinky. Jedná se hlavně o ototoxicitu, nefrotoxicitu a neurotoxicitu. Kumulací ATB v perilymfě ve vnitřním uchu, může dojít až k ireverzibilní ztrátě sluchu. Nefrotoxicita naopak není trvalá a projevuje se poškozením tubulů v ledvině. „Vyskytuje se u 5-25 % nemocných léčených déle než 7-10 dní.“ [20, s. 312] Toxickým působením aminoglykosidů na nervus statoacusticus (VIII. hlavový nerv) dochází u pacientů k tinnitu, závratím nebo poruchám rovnováhy. Nervosvalová blokáda jako další a vzácný vedlejší efekt těchto antibiotik se projevuje rozšířenými zornicemi či paralýzou příčně pruhovaného svalstva se zástavou dýchání. Často se vyskytuje u pacientů na jednotkách intenzivní péče. [1, 14, 19, 20, 24]

#### 2.1.4 Makrolidy

Hlavní součástí molekuly makrolidového antibiotika je makrocyclický laktonový kruh se 14 - 16 členy, což je úplně odlišná chemická struktura od beta-laktamů, a makrolidy jsou tedy lékem volby při alergii na beta-laktamy. Stejně jako předchozí dvě skupiny antibiotik (tetracykliny a aminoglykosidy) jsou schopny blokovat tvorbu bílkovin, ale jen s bakteriostatickým účinkem. Makrolidy jsou obecně středně širokospektré – citliví jsou G- (*Bordetella pertusis*), G+ (stafylokoky) mikrobi, spirochety, anaerobi a pokud se jedná o novější makrolidy (clarithromycin), pak i *Mycobacterium avium* complex. V poslední době narostla spotřeba těchto ATB, a s tím i rezistence běžných kmenů. [1, 14, 19, 21]

Makrolidy pro větší přehlednost rozdělujeme do dvou generací. Mezi **makrolidy I. generace** patří jejich nejstarší zástupce erythromycin, což je lék volby u mykoplazmové pneumonie, kampylobakteriózy či urogenitální chlamydiové infekce. U erythromycinu se objevují velice často dyspeptické obtíže a zvracení, které jsou u novějších makrolidů mnohem vzácnější. Spiramycin je podobný předchozímu ATB, ale dá se též využít při terapii toxoplazmózy během těhotenství. **Makrolidy II. generace** (roxitromycin, clarithromycin, azitromycin a telitromycin) jsou podobné starším makrolidům, mají jen o něco lepší snášenlivost, nižší toxicitu a v některých případech i širší spektrum. Clarithromycin je využíván jako součást léčby na infekce způsobené *Helicobacter pylori*



nebo samostatně na tzv. atypická mykobakteria. Telitromycin je nově vyvinuté ATB z příbuzné skupiny ketolidů. Je indikován při respiračních infekcích, ale pouze jako rezervní lék v případech, kdy jsou jiná antibiotika nevhodná (např. nesnášenlivost, rezistence). [1, 14, 19, 20]

### **2.1.5 Linkosamidy**

Linkosamidy mají totožný mechanismus účinku na mikroby jako makrolidy a též jsou bakteriostatické se středně širokým spektrem. Zástupci této skupiny jsou lincomycin a clindamycin. Lincomycin ale na rozdíl od clindamycinu nepůsobí na anaeroby a má nižší účinek, proto se již v praxi téměř nepoužívá. Indikací k léčbě clindamycinem jsou anaerobní infekce dutiny ústní, kostí, plic a pleury. Dále se clindamycin podává při terapii stafylokokových infekcí a infekcí způsobených *Clostridium perfringens*. Jiné klostridium, *Clostridium difficile*, je na linkosamidy necitlivé, a při jeho přemnožení ve střevě je zároveň původcem toxinu způsobujícího závažnou pseudomembranózní kolitidu, která je při užívání ATB z této skupiny velmi častá. [1, 14]

### **2.1.6 Amfenikoly**

Jediným u nás dostupným preparátem z řady amfenikolů je chloramfenikol, první širokospektré antibiotikum vůbec. Primárně je statický, ale ve vyšších koncentracích může být efekt cidní. Výborně se vstřebává i distribuuje v těle, čehož se využívá v život ohrožujících stavech. Pro jeho hematotoxické účinky je ale lékem druhé (až třetí!) volby. Významným vedlejším účinkem je reverzibilní porucha kostní dřeně. Dalším projevem je vzácná a obvykle fatální aplastická anemie. V přísně indikovaných případech je možné chloramfenikol podat při léčbě hnisavé meningitidy nebo hemofilové sepsi. [1, 14, 19]

### **2.1.7 Polypeptidy**

Polypeptidová antibiotika zvyšují propustnost cytoplazmatické membrány bakterií, a tím ji porušují. Působí baktericidně na G- mikroby – především na pseudomonády a bakterie čeledi Enterobacteriaceae (*Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Vibrio cholerae* aj.). Nevstřebávají se per os, proto jsou podávány buď injekčně (colistin) nebo pouze lokálně (bacitracin a polymyxin B). Colistin jinak zvaný polymyxin E se užívá jako záložní antibiotikum k terapii závažných infekcí (hlavně infekcí způsobených multirezistentními kmeny *Pseudomonas aeruginosa*), které nelze léčit jinými méně toxickými preparáty. Polypeptidy jsou totiž silně nefrotoxické a neurotoxické, a proto nebudou nikdy ATB první volby. O využití bacitracinu již bylo napsáno výše v podkapitole 2.1.3. Polymyxin B je používán v očním lékařství nebo při ORL infekcích. [1, 14, 19, 20]

### 2.1.8 Glykopeptidy

Glykopeptidy stejně jako beta-laktamy blokují syntézu buněčné stěny. Mají baktericidní účinek středně širokého spektra – citlivé jsou grampozitivní bakterie (zejména MRSA) a spirochety. Dvěma hlavními zástupci této skupiny antibiotik jsou vankomycin a teikoplanin. Oba mají stejné spektrum, jen teikoplanin je bezpečnější z důvodu nižší toxicity pro makroorganismus. Glykopeptidy jsou indikovány jako záložní ATB při sepsi, endokarditidě nebo nozokomiálních infekcích vyvolaných oxacilin/methicilin-rezistentními kmeny. V ČR je rezistence mikrobů na glykopeptidy dosud poměrně vzácná, ale existují již enterokoky rezistentní na vankomycin (VRE) či *Staphylococcus aureus* se sníženou odolností vůči glykopeptidům (GISA). Mezi nežádoucí účinky patří syndrom rudého muže projevující se zčervenáním kůže kvůli vyplavení histaminu a hypotenzí, dále také neurotoxicita a nefrotoxicita. [1, 14, 19, 20]

### 2.1.9 Ansamyciny

Ansamyciny blokují v bakteriích DNA dependentní enzym RNA-polymerázu. Stejně jako ostatní antibiotika se stejným mechanismem účinku působí baktericidně. Největší efekt mají na mykobakteria, čehož se v praxi velmi využívá, a G<sup>+</sup> mikroby. Rifampicin je indikován k léčbě plicní tuberkulózy, stafylokokových a jiných mykobakteriálních infekcí (*M. avium*, *M. leprae*) a legionelové pneumonie. Podává se vždy v kombinaci s jinými ATB. Dalšími zástupci této skupiny jsou rifabutin s podobným spektrem jako rifampicin a rifaximin, který je určen pacientům s cestovatelskými průjmy. Z nežádoucích účinků je popisováno oranžové zbarvení moči, potu atd., což je pro pacienta sice nepříjemné, ale zcela neškodné. Mohou se vyskytnout i symptomy podobné chřipce (flu-like syndrom) nebo alergické kožní reakce. [1, 11, 14, 19]

### 2.1.10 Sulfonamidy a pyrimidiny

Preparáty patřící mezi sulfonamidy a pyrimidiny kompetitivně inhibují syntézu kyseliny listové, a tím působí bakteriostaticky na citlivé mikroby. Samotné sulfonamidy dnes již v ČR nejsou registrovány, výborně se ale uplatňuje synergický účinek kombinace sulfamethoxazolu a pyrimidinu trimethoprimu nazývané co-trimoxazol. Co-trimoxazol má poměrně široké spektrum a usmrcující efekt na mikroorganismy. Indikcí tohoto přípravku jsou infekce močového traktu, salmonelóza, břišní tyfus. Co-trimoxazol je též podáván pacientům s AIDS při terapii nebo prevenci mykotické pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* a toxoplazmózy. [1, 14, 19]

### 2.1.11 Nitroimidazoly

Nitroimidazoly poškozují DNA anaerobních bakterií a prvoků díky svým toxickým metabolitům. Do této skupiny řadíme baktericidní metronidazol a ornidazol. Oba léky jsou užívány k léčbě anaerobních infekcí měkkých tkání, pseudomembranózní kolitidě, abscesu mozku, trichomonózy, giardiózy a jiných parazitárních onemocnění. Metronidazol je kontraindikován v 1. trimestru gravidity a při laktaci. [1, 11, 14, 19]

### 2.1.12 Nitrofurany

Mechanismus účinku nitrofuranů na mikroby není dosud zcela jasně známý. Například Beneš [14, s. 63] tvrdí, že nitrofurany nejspíš blokují bakteriální enzymy. Do této skupiny patří nitrofurantoin a nifuratel indikované k léčbě nekomplikovaných močových infekcí nebo jako topické léčivo v gynekologii. [14, 19]

### 2.1.13 Chinolony

Chemoterapeutika chinolony brání syntéze nukleových kyselin v bakteriální buňce. Dělení chinolonů na generace není v odborné literatuře zcela jednotné, při klasifikaci této skupiny jsme proto vycházeli z Rozsypala [19]. Klasické chinolony nebo alternativně **chinolony I. generace** měly poměrně úzké spektrum účinku a dnes jsou již nahrazeny jinými léčivy. Ostatní chinolony nazývané fluorované, protože ve své molekule mají atom fluoru, jsou širokospektrální a baktericidní. Obdobně jako aminoglykosidy je jejich efekt na mikroby přímo úměrný dávce a uplatňuje se PAE. **Fluorochinolon II. generace** norfloxacin se používá ke stejnému účelu jako starší chinolony, tedy převážně při infekcích močových cest. **Fluorochinolony III. generace** (ciprofloxacin, pefloxacin, ofloxacin...) tzv. „respirační chinolony“ jsou nejpoužívanějšími léky této skupiny antibiotik. Podávají se pacientům s infekcemi dýchacích cest. Ciprofloxacin a pefloxacin jsou též indikovány k léčbě infekcí ran či komplikovaných močových infekcí. Se zvýšenou spotřebou těchto ATB roste ale i rezistence různých agens. **Fluorochinolony IV. generace** procházejí neustálým vývojem, jelikož se často vyskytují různé toxické vedlejší účinky; například distribuce trovafloxacinu musela být zakázána z důvodu toxického působení na játra. Oproti nižším generacím mají nejnovější fluorochinolony spektrum rozšířené o anaeroby. Jsou indikovány u smíšených multirezistentních infekcí jako záložní antibiotikum. [1, 14, 19]

### 2.1.14 Nově vyvíjená antibiotika

Poslední desetiletí nejsou, co se vývoje nových antibiotik týče, příliš plodná. Mnoho farmaceutických gigantů od výzkumu nových antibiotik již upustilo z důvodu

nenávratnosti vysokých počátečních investic a svoje zaměření obrátily na komerčně poutavější farmaka (např. léky na chronická onemocnění srdce). Nelehký úkol tak připadá na menší farmaceutické firmy a akademická pracoviště, které jsou závislé na financích z grantů a dotací.

Nové účinné antimikrobiální látky mohou vznikat třemi různými způsoby. První možností je nepatrně změnit již známou základní molekulu účinného antibiotika. Příkladem mohou být deriváty ketolidy, jejichž původ je v makrolidech. Druhý způsob je vytvoření efektivní kombinace dvou ATB. Poslední a nejdůležitější způsob je vytvoření či objev úplně nové originální látky. Tato nová antibiotika by měla přinést naději v omezení vzniku a šíření mikrobiální rezistence. [8, 25]

Jak je patrné z následujících podkapitol, podařilo se najít několik nových rezervních antibiotik, které jsou účinné proti grampozitivním bakteriím. Léčba těžkých infekcí způsobených rezistentními G- kmeny je ale stále komplikovaná, jelikož se zatím nedaří objevit nové antimikrobiální látky, které by působily na tyto mikroby. Výzkum antibiotik, na které budou citlivé gramnegativní bakterie, je podpořen mnoha programy a různými iniciativami – např. 10 × '20 Initiative (10 nových ATB do roku 2020). [8]

#### **2.1.14.1 Streptograminy**

V roce 2000 byla uvedena na trh směs dvou streptograminů quinupristinu a dalfopristinu. Společně tyto dvě látky zasahují do proteosyntézy mikrobů shodně jako makrolidy a linkosamidy s cidním účinkem na mikroby. Quinupristin/dalfopristin je alternativním preparátem pro léčbu nozokomiálních infekcí způsobených G+ koky, i rezistentními kmeny jako jsou MRSA, VRE (kromě *Enterococcus faecalis*) a GISA. Podává se parenterálně. [14, 19, 25]

#### **2.1.14.2 Oxazolidinony**

Oxazolidinony jsou skupinou chemoterapeutik popsáných již v 70. letech minulého století, ale její prozatím jediný dostupný zástupce linezolid byl poprvé registrován v USA až v roce 2000. U nás byl zaveden dokonce o dva roky později. Mechanismus účinku spočívající v inhibici proteosyntézy je zcela jedinečný, protože na rozdíl od ostatních antibiotik stejného mechanismu zasahuje do syntézy bílkovin již na jejím začátku. Linezolid má bakteriostatický efekt a v současnosti je užíván k léčbě těžkých nemocničních infekcí kůže a měkkých tkání či pneumonií způsobených stafylokoky, streptokoky a enterokoky včetně problémových kmenů. [8, 14, 19, 26]

### 2.1.14.3 Lipopeptidy

V České republice je od roku 2006 registrován daptomycin, zástupce cyklických lipopeptidů – nové skupiny antibiotik. Jeho mechanismus účinku je založen na navázání se na cytoplazmatickou membránu, čímž naruší její funkci a ostatní vitální procesy v buňce. Daptomycin má baktericidní účinek závislý na koncentraci a působí na G<sup>+</sup> bakterie – zvláště MRSA. Významným kladem tohoto lipopeptidového antibiotika je PAE, díky čemuž se lék podává pouze jednou denně. Je indikován stejně jako linezolid k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání a také endokarditidy. [19, 25, 27]

### 2.1.14.4 Glycylcykliny

Tigecyklin je prvním představitelem skupiny glycylcyklinů, což jsou deriváty tetracyklinových antibiotik. Tento preparát inhibuje tvorbu bílkovin na ribozomální podjednotce 30S. Tigecyklin je širokospektrý a jeho bakteriostatický účinek se uplatňuje především proti MRSA, VRE a bakteriím produkujícím ESBL. Používá se k terapii nitrobřišních infekcí a infekcí kůže a měkkých tkání. [8, 25, 28]

### 2.1.14.5 Pleuromutiliny

Retapamulin z antibiotické třídy pleuromutilinů je nové topické léčivo určené k terapii povrchových kožních infekcí (obzvláště impetiga a infikovaných šitých ran). Na retapamulin jsou citlivé grampozitivní koky - zlatý stafylokok (včetně MRSA), *Streptococcus pyogenes* a *Streptococcus agalactiae*. [8, 29]

### 2.1.14.6 Tiacumicin

Fidaxomicin patřící mezi tiacumiciny je úzkospektrým antibiotikem primárně sloužícím k léčbě infekcí způsobených *Clostridium difficile*. Lék byl v Evropě schválen roku 2011. Klinické studie dokazují, že fidaxomicin má podobnou účinnost jako vankomycin, ale nižší počet rekurentních infekcí oproti zmíněnému léku, což je u střevních infekcí a průjmů s původcem *Cl. difficile* častá komplikace. [8, 30]

### 2.1.15 Antituberkulotika

Antituberkulotika jsou speciální léky na terapii tuberkulózy. Tuberkulóza (TBC, TB) je chronické onemocnění, na které celosvětově umírají až 3 miliony lidí za rok [14, s. 278]. Infekce je vyvolaná druhy komplexu *Mycobacterium tuberculosis*, v našich podmínkách připadá v úvahu jen *M. tuberculosis* a ojediněle *M. bovis*. Léčba TBC je dlouhodobá s velkým rizikem vzniku rezistence, proto není doporučována monoterapie - většinou se kombinují 2 – 4 antituberkulotika zároveň. Mezi základní antituberkulotika (I.

řady) patří isoniazid, rifampicin, pyrazinamid, streptomycin a ethambutol. V případě nežádoucích účinků nebo výskytu rezistence se mohou podat toxičtější antituberkulotika II. řady (např. klarithromycin, paraminosalicylová kyselina či cykloserin). Kmeny rezistentní na dvě a více základních antituberkulotik se nazývají MDR-TB (z angl. *multidrug resistant tuberculosis*). Zřídka se ale také můžeme setkat s mykobakterií, které jsou odolné vůči 4 a více antituberkulózním preparátům. Ty pak označujeme XDR-TB (z angl. *extensively drug resistant tuberculosis*). [14, 16]

### **2.1.15.1 Nová antituberkulotika**

Bedaquilin je prvním lékem z nové skupiny antituberkulotik. Jeho použití bylo povoleno v roce 2012 s úzkým zaměřením na MDR-TB. Ke stejnému účelu byl v roce 2014 schválen delamanid z třídy nitroimidazoly. Obě dvě farmaka se musí užívat v kombinaci s jinými protituberkulózními léky. Netřeba dodávat, že tyto léky jsou extrémně drahé – za jednu léčebnou kúru delamanidem si japonská farmaceutická firma účtuje v přepočtu 42.500 Kč. [8, 31]

## **2.2 Antimykotika**

Antimykotika jsou preparáty určené proti houbám. Podle léčivého dosahu je můžeme rozdělit na lokální a systémová (celková). Podle chemické struktury se antifungální léčiva dělí na polyeny, azoly (sem patří imidazoly a triazoly), allylaminy, echinokandiny a antimetaboly. *Candida albicans* je nejčastějším mykotickým druhem, který způsobuje systémové mykózy. Kandida může být rezistentní na flukonazol patřící do skupiny azolů. Často je tato nepříjemná komplikace léčby pozorována u pacientů pozitivních na HIV (z angl. *Human Immunodeficiency Virus*, virus lidské imunitní nedostatečnosti). Hluboké systémové mykózy postihují vnitřní orgány, hlavně plíce, játra, slezinu. [14, 16, 32]

## **2.3 Antivirotika**

Antivirotika neboli virostatika jsou léky intervenující při replikaci viru. Užívání těchto léčiv není pro makroorganismus zcela bezpečné, jelikož viry se množí přímo v hostitelských buňkách, z čehož plyne mnoho nežádoucích účinků. Antivirotika jsou indikována k léčbě herpetických infekcí, chřipky, chronické hepatitidy B a C a infekce HIV. Jsou podávána při infekcích s těžkým průběhem a imunosuprimovaným pacientům. Během léčby infekce HIV může vzniknout rezistence na podávaná antiretrovirotika.

Dochází k tomu především z nedůsledné léčby s nepravidelným užíváním léků. [14, 16, 32]

## **2.4 Antiparazitika**

Antiparazitika slouží k léčbě parazitárních onemocnění a podle původce, na kterého jsou efektivní, se rozdělují do tří skupin. Antiprotozoika působí na prvoky jako je *Trichomonas vaginalis* (bičenka poševní) nebo *Giardia lamblia*. Antimalarika jsou léčivé přípravky proti malárii, kterou způsobuje parazitický prvok *Plasmodium*. Úspěšnou léčbu malárie však ohrožuje rezistence, kvůli které se zvyšuje morbidita i mortalita na tuto nemoc. Rezistence byla zatím zjištěna u dvou ze čtyř původců malárie u lidí, *P. falciparum* a *P. vivax*. Anthelmintika účinkují na motolice, tasemnice, hlístice a jiné helminty. Antiektroparazitika jsou preparáty proti členovcům. Zahrnují usmrcující insekticidy a odpuzující repelenty, které však neobsahují žádnou léčivou látku. [1, 33]

### 3 RACIONÁLNÍ ANTIMIKROBIÁLNÍ TERAPIE

Pro zachování účinnosti a omezení mikrobiální rezistence je nutné k antibiotické terapii přistupovat racionálně a cíleně.

#### 3.1 Obecné zásady používání antibiotik

- Antibiotika se podávají pouze k léčbě prokázaných bakteriálních infekcí, na infekce virové etiologie jsou neúčinná.
- Zvýšená teplota pacienta není indikací k podání antibiotika, výjimkou jsou imunosuprimovaní pacienti.
- Při výběru vhodného antibiotika je nutno zohlednit jeho vliv na fyziologickou mikroflóru, toxicitu a možné nežádoucí účinky.
- U baktericidních ATB lze klinický efekt očekávat během prvních dvou dnů, u bakteriostatických během 3 – 4 dnů. Léčbu tedy neměníme příliš brzy nebo ji zbytečně neprodlužujeme. Po úpravě klinického stavu a laboratorních výsledků je dobré v antimikrobiální terapii pokračovat jen 2 – 3 dny.
- S ohledem na růst rezistence je nutnost preskripce antibiotik co nejvíce redukovat, hlavně u sporných indikací. U ATB, kde snadno dochází ke vzniku rezistence (fluorochinolony, makrolidy), je potřeba restrikce jejich předepisování ještě větší.
- Léčebný režim je vždy individualizovaný na konkrétního pacienta.
- Při jakékoliv nejistotě (aktuální stav citlivosti v regionu, vzájemné působení s ostatními léky, postupy při alergiích atd.) je žádoucí konzultovat antibiotické středisko. [1, 14, 16]

#### 3.2 Volba antibiotik

Při **empirické (iniciální) terapii** lékař ještě nemá k dispozici mikrobiologický průkaz infekčního agens. Po odběru vhodných vzorků na mikrobiologické vyšetření je podáno antibiotikum, které je účinné na domnělého původce infekce. Tento typ terapie je volen především u akutních infekcí. Iniciální terapii lze změnit ještě 2 – 3 dny po jejím zahájení na základě klinického stavu pacienta a bakteriologické diagnózy. [1, 14, 16]



**Cílená terapie** je podložena správně identifikovaným mikrobiálním agens a jeho citlivostí na ATB. Podává se antibiotikum s co nejužším spektrem a zároveň nejnižší toxicitou pro makroorganismus. Léčba chronických infekcí je zpravidla na základě selektivní cílené terapie. [1, 14, 16]

### **3.3 CRP**

Praktický lékař se často u pacientů s horečkou rozhoduje, zda je vhodné podat nebo nepodat antibiotika. K tomu mu napomáhá jednoduché změření hladiny **CRP** (C-reaktivního proteinu). Zvýšení této tzv. bílkoviny akutní fáze svědčí o právě probíhající bakteriální nebo mykotické infekci. Hodnoty nad 40 – 60 mg/l považujeme za projev bakteriální infekce. U onemocnění virové etiologie zůstává hladina CRP nízká. Svůj význam má také sledování hladiny CRP v čase - podle poklesu CRP lze upravovat dobu podávání antibiotika. [14]

## 4 MIKROBIÁLNÍ REZISTENCE

K selekci a šíření rezistentních kmenů přispívá vysoká koncentrace lidí nebo zvířat, častá aplikace antibiotik a používání desinfekčních prostředků. K prostředím, která splňují tyto faktory, můžeme zahrnout nemocniční zařízení, ústavy sociální péče a velkochovy zvířat. [34]

### 4.1 Definice

„Bakteriální rezistencí rozumíme schopnost bakteriální populace přežít účinek inhibiční koncentrace příslušného antimikrobiálního preparátu, růst a množit se v přítomnosti antibiotika.“ [21, s. 11] Minimální inhibiční koncentrace (MIC) je nejmenší koncentrace antibiotika, která viditelně zastaví růst mikroorganismu. Rezistence mikrobů na antibiotika může být buď přirozená (primární) nebo získaná (sekundární). [1, 16, 21]

### 4.2 Přirozená rezistence

Přirozená rezistence je určena vlastní vrozenou stavbou mikrobiální buňky – nepřítomností nebo nižší citlivostí cílové struktury daného ATB. Antimikrobiální látka tedy nemá tak široké spektrum, aby na ni byl daný mikrob citlivý. Příkladem primárně rezistentních mikrobů mohou být anaerobi, kteří jsou odolní vůči aminoglykosidům. *Pseudomonas aeruginosa* je necitlivá na PNC a co-trimoxazol, streptokoky na aminoglykosidy apod. [1, 16]

### 4.3 Získaná rezistence

Sekundární rezistence vzniká až během antibiotické terapie nebo následkem předchozího léčení antibiotiky. Příčiny vzniku a šíření tohoto typu odolnosti jsou uvedeny v kapitole 5. Rezistence může vznikat dvěma způsoby: fenotypickou adaptací nebo genetickými změnami. **Fenotypická adaptace** znamená přizpůsobení bakterií na přeměněné metabolické pochody. Tento způsob vzniku rezistence je jen málo podstatný. Hlavní roli má genetický podklad, jenž je popsán v následující podkapitole. [16]

### 4.4 Genetická podstata rezistence

Získaná rezistence se nejčastěji děje na základě genetických změn. Tyto změny jsou způsobeny mutací genu na chromozomu nebo převzetím genu rezistence od jiné bakterie či další modifikací získaného genu. [16]

#### **4.4.1 Chromozomální rezistence**

Mikrob se může stát rezistentním díky mutaci na chromozomu, na který cílí dané antibiotikum. Chromozomální mutace jsou spontánní a dochází k nim při dělení buněk. Tyto pozměněné informace jsou trvalého charakteru a jsou přenášeny z mateřské buňky na dceřiné. Jedná se o vertikální přenos rezistence. Chromozomální způsob rezistence je méně významný, jelikož frekvence mutací je velmi nízká – mutantů je u bakterií pouze  $10^{-8}$ . [1, 16, 17]

#### **4.4.2 Extrachromozomální rezistence**

Získáním genetického materiálu od již rezistentních buněk se mikrob stává extrachromozomálně rezistentním. Genetická informace je nejčastěji přenášena pomocí plazmidů s geny rezistence (R-plazmidů) ale i s použitím jiných mobilních genetických elementů. Plazmidy jsou kruhové molekuly DNA, které mohou existovat i v několika kopiích. [1, 16, 17]

Tomuto způsobu přenosu se říká horizontální, jelikož se vše děje v rámci jedné generace. Nejčastěji dochází k přenosu R- plazmidů pomocí procesu konjugace. Geny se také mohou přenášet prostřednictvím transpozonů tzv. „skákáčích genů“ (transpozicí), bakteriofágů (transdukcí) a prosté DNA (transformací). [1, 16, 17]

### **4.5 Mechanismy vzniku rezistence**

Mikroorganismy mají k dispozici různé mechanismy, díky kterým jsou odolní vůči působení antimikrobiálních látek. Někteří mikrobi mohou různé mechanismy kombinovat.

#### **4.5.1 Tvorba inaktivujících enzymů**

Bakterie jsou schopny tvořit vlastní enzymy, které pak ničí nebo modifikují strukturu antibiotik. Klasickým příkladem takovýchto enzymů jsou beta-laktamázy inaktivující skupiny penicilinů a cefalosporinů. Dalšími enzymy jsou např. karbapenemázy, adenylyltransferázy, acetyltransferázy či fosfotransferázy (poslední tři jmenované působí na aminoglykosidy). Tento způsob rezistence je jednoduchý, snadno přenosný mezi mikroby i mezi ostatními druhy, rychle šířitelný a je zároveň nejčastějším podkladem odolnosti vůči ATB. [1, 14, 16, 21]

#### **4.5.2 Změna permeability bakteriální stěny**

Pro účinnost antibiotika je podstatné dostat se dovnitř buňky. Pokud ale mikrob změní některé vlastnosti porinů, což jsou otvory ve vnější membráně, průchod ATB je zamezen. Tímto typem rezistence disponují především gramnegativní mikrobi, jelikož mají

dvojitou membránu. Mezi antibiotika, která jsou takto blokována, patří aminoglykosidy a chinolony. [14, 16, 21]

#### **4.5.3 Bakteriální eflux**

Eflux je termín označující aktivní vyčerpávání antibiotika z bakteriální buňky. Tímto mechanismem se snižuje koncentrace antimikrobiální látky a tím i její účinnost. Přítomnost efluxového systému u bakterií působí na chinolony, tetracykliny a makrolidy. [14, 16, 21]

#### **4.5.4 Změna cílového místa**

Dalším způsobem mikrobiální rezistence je změna struktury cílového místa pro zasahující antibiotika. Modifikací PBP jsou inaktivovány beta-laktamy, změnou ribozomálních proteinů je zase znemožněno navázání makrolidů, linkosamidů a streptograminu B. [14, 16, 21]

#### **4.5.5 Změna bakteriálního metabolismu**

Příkladem tohoto mechanismu je vznik rezistence na sulfonamidy a trimethoprim. Tato skupina antibiotik kompetitivně blokuje syntézu kyseliny listové. Rezistentní bakterie ale využívají alternativní metabolické dráhy, čímž blokovanou část syntézy obejdou. [14]

### **4.6 Zkřížená rezistence**

Zkřížená rezistence je termín označující odolnost mikrobů na antibiotika, které mají obdobnou chemickou strukturu a stejný antimikrobiální mechanismus účinku. Jakmile vznikne rezistence na jeden preparát ze skupiny, rozšíří se na celou třídu ATB. Tento jev můžeme pozorovat u sulfonamidů, mezi nitrofurany, mezi jednotlivými tetracykliny, makrolidy atd. Sdružená rezistence se vyskytuje u antibiotik, které si nejsou navzájem podobné po chemické stránce (např. chloramfenikol a erytromycin). [16]

### **4.7 Multirezistence**

Multirezistence nastává, když jsou mikrobi současně rezistentní k 3 – 6 antimikrobiálním léčivům. Příkladem častých multirezistentních bakterií způsobujících závažné infekce jsou MRSA, VRE, producenti širokospektrých beta-laktamáz ESBL (např. *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa* a *Clostridium difficile*. [16, 35]

## 4.8 Problematické rezistentní druhy bakterií

V tabulce níže uvádíme nejvýznamnější druhy mikrobů s rostoucí rezistencí na antibiotika, které způsobují největší problémy.

Tabulka 2: Problematické rezistentní druhy bakterií

<i>Bakterie</i>	<i>Rezistence na antibiotika</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	oxacilin i jiná ATB
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PNC, makrolidy
<i>Enterococcus spp.</i>	glykopeptidy (vankomycin)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> a další enterobaktrie	cefalosporiny II. – IV. generace, fluorochinolony
<i>Helicobacter pylori</i>	metronidazol, makrolidy
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	isoniazid, rifampicin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> a další nefermentující tyčinky	všechny beta-laktamy, aminoglykosidy, fluorochinolony

Zdroj: [14, s. 71]

## 5 PŘÍČINY VZESTUPU A ŠÍŘENÍ REZISTENCE

Tato kapitola zmiňuje některé faktory, které přispívají ke vzestupu mikrobiální rezistence jako je např. neadekvátní léčba antibiotiky v primární péči, nesprávné a nedostatečné dávkování a nadužívání antibiotik ve velkochovech. Příčin šíření rezistence na antibiotika je ale mnoho a není v našich silách všechny v této práci obsáhnout.

Bakteriální rezistence je multifaktoriální jev se stoupající tendencí. Vysoká spotřeba antibiotik je jednou z hlavních příčin, proč je mnoho mikrobů na antibiotika necitlivých. Hojné používání antimikrobiálních látek vyvolává **selekční tlak** ve prospěch rezistentních bakterií. Množství takto odolných bakterií se potom rapidně zvyšuje na úkor těch citlivých.

### 5.1 Dostupnost antibiotik

Mnoho strategií a programů zaměřených na omezení užívání antibiotik nebere v potaz samoléčbu pacientů. Samoléčba se děje ve všech zemích světa, ale je problematická především tam, kde chybí nebo nejsou dostatečně vynucovány právní restrikce vůči prodeji antibiotik. [36]

Občané Spojených států amerických (USA) mají čtyři možné způsoby, jak poměrně jednoduše získat antibiotika bez lékařského předpisu a často jich využívají. Antibiotika si mohou koupit ve zverimexu, sjet si pro ně do Mexika, koupit je přes internet nebo ve večerkách – hlavně ve čtvrtích, kde se sdružují imigranti. Proč by ale lidé chtěli kupovat ATB bez předpisu? Důvodů je mnoho, například nepříjemné perzistující infekce močového traktu. Pacient nechce podstoupit lékařské ošetření, které je v USA velmi drahé a pak si muset koupit mnohdy ještě dražší léky. Je prostě jednodušší si je obstarat ilegálně. Další příčinou samoléčby může být chudoba, absence zdravotního pojištění nebo kulturní normy. [36]

Samoléčba antibiotiky je i ve Spojených arabských emirátech relativně častým problémem. [37] Co se týče situace v ČR, domníváme se, že ilegální obstarávání si antibiotik je vzácné vzhledem k dobré dostupnosti kvalitní lékařské péče a nízkým cenám ATB.

## 5.2 Desinfekční prostředky

Používání desinfekce ve zdravotnictví, veterinářství, zemědělství a také každodenně v domácnostech (v podobě čisticích prostředků) je podstatným faktorem, který se uplatňuje na šíření mikrobiální rezistence. Desinfekční prostředky totiž podporují efluxní činnost bakteriální buňky, díky čemuž jsou schopny přežít účinek antibiotika. Rozšíření výskytu MRSA v komunitě je připisováno právě používání desinfekčních přípravků v domácnostech. [33]

Vědci z Irské národní univerzity (National University of Ireland) v Galway zjistili, že po postupném přidávání desinfekce do laboratorní kultury *Pseudomonas aeruginosa* je tato bakterie schopná adaptace nejen na daný desinfektant, ale také na běžně užívané antibiotikum ciprofloxacin, aniž by mu kdy byla vystavena. A to díky efluxní pumpě. Tento jev je alarmující hlavně pro nemocniční zařízení. Reziduum z nesprávně zředěné desinfekce na nějakém povrchu by totiž mohlo podporovat růst rezistentních bakterií. [38]

## 5.3 Používání antibiotik ve velkochovech

Antibiotika slouží v chovatelství k různým účelům. Užívají se k terapii, profylaxi nebo také jako stimulant růstu. Poslední jmenovaný je v Evropě zakázán od roku 2006. Podávání antibiotik pro prevenci chorob je ale však dle platné evropské legislativy stále povoleno. Tato nebezpečná praxe značně přispívá ke vzniku a šíření rezistence. Princip je jasný: zvířata z průmyslových velkochovů, jimž byla podávána ATB, si mohou ve stěvě vyvinout rezistentní bakterie. Maso těchto zvířat poté konzumujeme, a tím se tyto odolné bakterie dostanou do oběhu mezi lidmi. [39]

## 5.4 Neadekvátní antibiotická léčba

Odhaduje se, že v ČR je předepsáno asi 50 % antibiotik v primární péči chybně. [40] Jedná se hlavně o indikaci antibiotik k léčbě akutních respiračních infekcí virového původu. Často jsou také pacientům předepisována ATB se zbytečně širokým spektrem účinku nebo ATB alternativní, která jsou nákladnější. Mezi nejvíce nadužívaná antibiotika v primární péči patří aminopeniciliny s inhibitory beta-laktamáz, makrolidy a fluorochinolony. Situace je nejvíce příznivá v zemích severní Evropy, kde státy přijaly řadu opatření ke snížení spotřeby antibiotik. V jižní Evropě je však situace zcela opačná. [40, 41]

Naléhání pacienta a strach lékaře ze ztráty klientely mnohdy vede k předepsání antibiotika, aniž by k tomu byl nějaký relevantní medicínský důvod. Z dalších faktorů, které ovlivňují předepisování ATB v neindikovaných případech, můžeme zmínit např. vliv farmaceutických firem, národní společenské a kulturní tradice, obavu lékaře z možných komplikací a strach udělat chybu. [40]

## **5.5 Nesprávné a nedostatečné dávkování antibiotik**

Na šíření mikrobiální rezistence se kromě lékařů podílí i nezodpovědní pacienti. Jedním z nejčastějších omylů, kterého se při užívání antibiotik pacienti dopouštějí, je nevyužití celé předepsané dávky léčivého přípravku. Často je to z důvodu, že se pacient začne cítit lépe a symptomy nemoci ustoupí. Antibiotika však v tento moment ještě neusmrtila veškeré bakterie, infekce tedy může opět propuknout a u přeživších mikrobů může vzniknout rezistence. Další rizikové chování ze strany pacientů je skladování nedoužívaných antibiotik. Pacienti si pak sami rozhodují, kdy začnou antibiotika brát, ačkoliv toto rozhodnutí musí vždy učinit lékař. Sdílení antibiotik s přáteli také není rozumné i z hlediska možných alergií na antimikrobiální léčiva. Antibiotika jsou v každém případě předepsána konkrétní osobě na konkrétní infekci, jinému člověku, byť vykazuje podobné symptomy, nemusí pomoci.

Mezi zásady správného užívání antibiotik patří: dobrání předepsané dávky antibiotik, jejich pravidelné užívání dle pokynů lékaře, nevynechávání dávek, neschovávání si zbytků léčiv „na horší časy“ a nesdílení antibiotik s jinými osobami.



## 6 DOPADY MIKROBIÁLNÍ REZISTENCE

Zjednodušeně by se dalo říci, že pro populaci rezistence znamená omezené možnosti antimikrobiální terapie, prodloužení délky hospitalizace a nárůst morbidity a mortality pacientů.

Mnoho z dostupných možností léčby běžných bakteriálních infekcí se stává víc a víc neefektivní. Důsledkem toho nastávají situace, kdy infikovaní pacienti nemohou být léčeni žádným z dostupných antibiotik. Mikrobiální rezistence může prodloužit a brzdí terapii, což může vést k různým komplikacím nebo dokonce ke smrti pacienta. Dále může pacient potřebovat alternativní a nákladnější antibiotika, která mohou mít závažné nežádoucí účinky. Také mohou být nutné invazivnější metody jako je intravenózní aplikace léčiv s nutností hospitalizace v nemocnici. [42]

Podle Světové zdravotnické organizace je pokrok moderní medicíny, která spoléhá na účinnost antimikrobiálních léčiv, v ohrožení. V budoucnu může dojít k situacím, kdy nozokomiální pneumonie nebudou reagovat na doporučované léky jako je PNC. Nebo cystitida, jedna z nejčastějších bakteriálních infekcí u žen, bude léčena pouze injekčně, což znamená finanční zátěž jak pro pacienta, tak pro zdravotnictví obecně. [42]

## 7 ANTIBIOTICKÁ POLITIKA V ČR A EVROPĚ

Antibiotická politika (AP) je termín označující soubor opatření pro účinné, bezrizikové a nákladově efektivní používání antimikrobiálních preparátů v humánní i veterinární medicíně. Úkolem AP je redukovat vznik a šíření rezistentních kmenů a udržet tak co nejdelší účinnost antibiotik. [1, 16]

### 7.1 Národní antibiotický program

Národní antibiotický program (NAP) byl ustanoven Ministerstvem zdravotnictví (MZ) na základě Usnesení vlády č. 595 ze dne 4. 5. 2009. Základním principem NAP je efektivní spolupráce mezi všemi dotčenými subjekty. Těmito subjekty jsou zejména státní správa, státní zdravotnické a veterinární instituce, profesní organizace (Česká lékařská komora, Česká asociace sester aj.), plátcí zdravotní péče, zdravotnická zařízení, vzdělávací a vědecké instituce. [43]

Organizační složky NAP jsou Centrální koordinační skupina NAP, regionální koordinační skupiny NAP, antibiotická střediska (AS), veterinární antibiotická střediska, Subkomise pro antibiotickou politiku, Národní referenční laboratoř pro antibiotika a Sekretariát NAP. [43]

Zásady a priority NAP jsou stanoveny v **dlouhodobé strategii**. Aktivita NAP je uskutečňována na bázi **akčních plánů**, které přesně určí jeho priority na další 2 - 4 roky. Dlouhodobou strategii i akční plány stanovuje Centrální koordinační skupina NAP. Schválení ale podléhá MZ ve spolupráci s Ministerstvem zdravotnictví. [43]

Hlavními úkoly NAP jsou vytváření a průběžná aktualizace zásad národní antibiotické politiky, sledování a analýza antibiotické rezistence, sledování a analýza spotřeby a používání antibiotik, uskutečnění opatření na trvalé zlepšování kvality používání antibiotik a realizace opatření na prevenci a kontrolu infekcí. Mezi další činnosti patří edukace odborné i laické veřejnosti, podpora vědy a výzkumu v oblasti mikrobiální rezistence a soulad mezinárodní spolupráce. [43]

#### 7.1.1 Antibiotická střediska

Za praktické odborné dodržování AP na lokální úrovni jsou odpovědná antibiotická střediska, což jsou specializované laboratoře při mikrobiologických pracovištích. Vázaná

ATB lze vydat jen pouze na základě souhlasu AS. Mezi vázaná antibiotika patří např. fluorochinolony, chloramfenikol a linkosamidy. [1, 16]

## 7.2 Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí

Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC, z angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*) je nezávislá agentura Evropské unie zřízena v roce 2004. Její úlohou je posílit ochranu proti infekčním nemocem v Evropě.

### 7.2.1 EARS-net

Evropská komise v roce 1998 navrhla ustanovit projekt pro nepřetržitou surveillance antibiotické rezistence na evropském území. Tento projekt byl zahájen o rok později a dostal jméno EARSS (z angl. *European Surveillance Resistance System*). V současnosti je koordinován ECDC a od roku 2010 přejmenován na EARS-net (z angl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*). [44]

Data o aktuálním stavu antibiotické rezistence u klinicky významných kmenů jsou pomocí EARS-net shromažďována a analyzována. Na základě těchto dat je také možné určit budoucí trendy vývoje. Získané informace slouží k výběru antibiotik volby, k zavedení metod na snížení frekvence výskytu rezistence nebo k prevenci šíření rezistentních mikrobů. ČR se do projektu EARS-Net zapojila v roce 2000, kdy laboratoře začaly sledovat původce invazivních infekcí. Národním koordinátorem projektu je Národní referenční laboratoř pro antibiotika. [44]

### 7.2.2 Evropský antibiotický den

Evropský antibiotický den je každoroční kampaň na edukaci a zvýšení povědomí o nebezpečí rezistence mikrobů na antibiotika pořádaná ECDC. Evropský antibiotický den připadá na 18. listopad. Na podporu této akce je vytvořeno množství informačních letáků pro laiky i odborníky, videí a jiných propagačních materiálů. [45]

Další významnou osvětovou akcí konanou v prostředí lékáren je **Antibiotický týden**, který pořádá Česká lékárnická komora. Antibiotický týden je českou podobou World Antibiotic Awareness Week, který iniciovala Světová zdravotnická organizace. [46]

## **PRAKTICKÁ ČÁST**

## 8 VÝZKUMNÝ PROBLÉM

Rezistence na antibiotika je pojem vyjadřující adaptaci mikrobů, která jim dovoluje přežít navzdory přítomnosti antibiotika či antibiotik. Mikrobiální rezistence je vážným celosvětovým problémem, jenž často komplikuje léčbu i banálních infekčních onemocnění.

Vzestup rezistence je spojen mimo jiné s léčbou antibiotiky v případech, kdy to není nutné a také s nesprávným užíváním předepsaných antibiotik. Pacient tedy svými vědomostmi i uvážlivým chováním může ovlivnit šíření mikrobiální rezistence. Tento fakt nás vedl k tomu, abychom pomocí výzkumného dotazníkového šetření zjistili informovanost široké veřejnosti ohledně vhodné indikace k antibiotické terapii, znalostí správného užívání ATB a informovanosti o příčinách rezistence a jejím dopadům na pacienta. Výzkumný problém tedy zní: Jaká je informovanost široké veřejnosti o mikrobiální rezistenci? Díky získaným výsledkům tohoto šetření můžeme navrhnout leták, který bude zaměřen na edukaci o této problematice.

## **9 CÍLE A PŘEDPOKLADY**

V bakalářské práci byly stanoveny 3 cíle (C) a 4 předpoklady (P).

### **9.1 Cíle**

C1: Zjistit úroveň znalostí široké veřejnosti o správném způsobu podávání a užívání antibiotik.

C2: Zjistit informovanost široké veřejnosti o možných nežádoucích účincích užívání antibiotik.

C3: Zjistit informovanost široké veřejnosti o existenci mikrobiální rezistence k antibiotikům.

### **9.2 Předpoklady**

P1: Předpokládáme, že 85 % respondentů zná správnou indikaci k podání antibiotik.

P2: Předpokládáme, že 75 % respondentů zná správný způsob užívání antibiotik.

P3: Předpokládáme, že z nežádoucích účinků antibiotik budou respondenti nejvíce jmenovat alergické reakce.

P4: Předpokládáme, že 80 % respondentů ví, co znamená termín „rezistence mikrobu na antibiotika“.

## 10 METODIKA VÝZKUMU

Data pro naši bakalářskou práci jsme získali pomocí kvantitativního výzkumu, který probíhal formou dotazníkového šetření zaměřeného na znalosti správného používání antibiotik, možných nežádoucích účinků a mikrobiální rezistenci. Ještě před zahájením výzkumu jsme provedli malou pilotní studii. Na základě výsledků a komentářů pilotních respondentů jsme změnil formulace některých otázek. Finální podoba dotazníku je v Příloze A.

Dotazník byl zcela anonymní a obsahoval 13 uzavřených otázek, 1 otevřenou otázku. Dotazníkové šetření proběhlo elektronickou formou pomocí internetového serveru [www.vyplnto.cz](http://www.vyplnto.cz). Získali jsme celkem 304 respondentů. Výzkum probíhal od 19. 2. do 4. 3. 2017. Veškerá data byla zpracována do přehledných grafů a tabulek pomocí aplikací MS OFFICE Word a MS OFFICE Excel.

Sledovaným souborem našeho výzkumu byla široká veřejnost z důvodu komplexního zkoumání informovanosti obyvatelstva.

## 11 ANALÝZA A INTERPRETACE ZÍSKANÝCH ÚDAJŮ

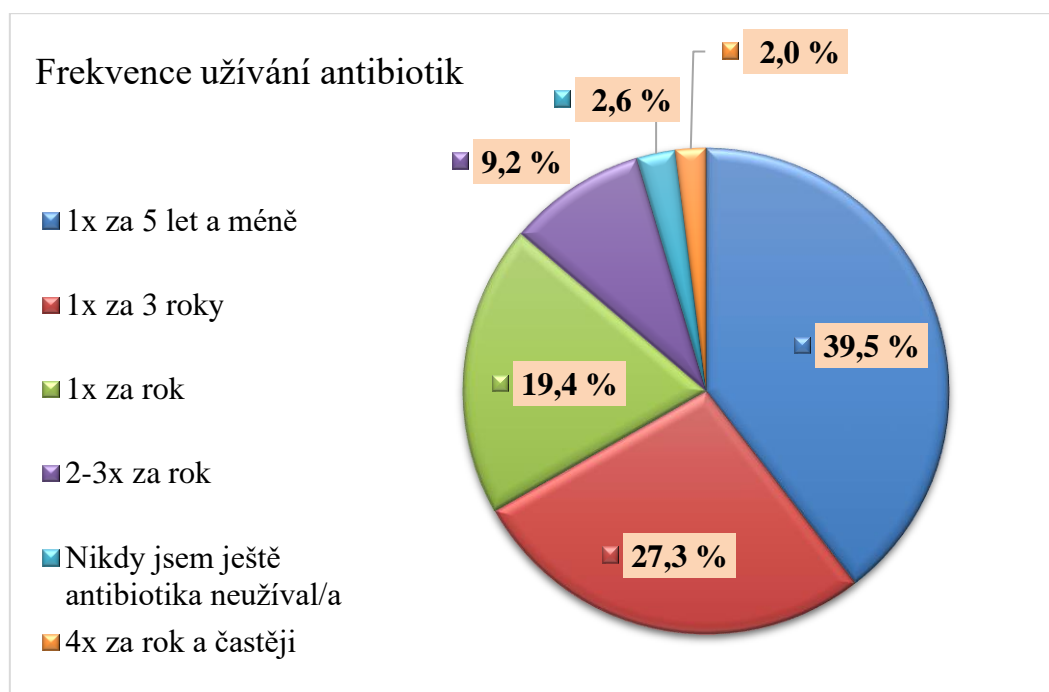
### Otázka č. 1: Jak často užíváte antibiotika?

Tabulka 3: Otázka č. 1: Jak často užíváte antibiotika?

OTÁZKA Č. 1		
Odpověď	Absolutní čísla	%
1x za 5 let a méně	120	39,5 %
1x za 3 roky	83	27,3 %
1x za rok	59	19,4 %
2-3x za rok	28	9,2 %
Nikdy jsem ještě antibiotika neužíval/a.	8	2,6 %
4x za rok a častěji	6	2,0 %
Celkem	304	100 %

Zdroj: vlastní

Graf 1: Frekvence užívání antibiotik v daném vzorku respondentů



Zdroj: vlastní

Z tabulky 3 vyplývá, že na první otázku ohledně frekvence užívání antibiotik odpovědělo 120 respondentů (40 %) 1x za 5 let nebo méně. 83 respondentů (27,3 %) užívá ATB jednou za 3 roky. Jednou ročně se antibiotiky léčí 59 respondentů (19,4 %), polovina z tohoto počtu 2 - 3x za rok. 8 respondentů (2,6 %) uvedlo, že se nikdy ATB neléčilo a 6 respondentů (2,0 %) naopak antibiotika užívá 4x za rok nebo častěji.



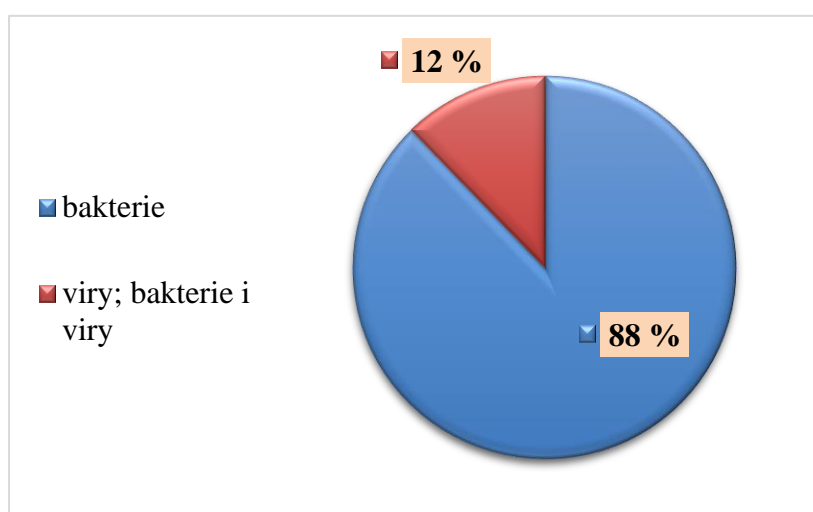
## Otázka č. 2: Antibiotika účinkují na:

Tabulka 4: Otázka č. 2: Antibiotika účinkují na:

OTÁZKA Č. 2		
Odpověď	Absolutní čísla	%
bakterie	267	87,8 %
bakterie i viry	26	8,6 %
viry	11	3,6 %
Celkem	304	100 %

Zdroj: vlastní

Graf 2: Procentuální úspěšnost v otázce č. 2



Zdroj: vlastní

Druhá otázka v dotazníku nám měla pomoci zjistit, zda respondenti vědí, že antibiotika účinkují pouze na bakterie. Z grafu 2 je zjevné, že správně odpovědělo 267 dotazovaných (88 %). Zbýlý počet respondentů (37) špatně vybral odpověď viry nebo bakterie i viry.

### Otázka č. 3: Antibiotika jsou léky, kterými léčíme:

Tabulka 5: Otázka č. 3: Antibiotika jsou léky, kterými léčíme:

OTÁZKA Č. 3		
Odpověď	Absolutní čísla	%
angína	299	98,4 %
chřipka	26	8,6 %
AIDS	7	2,3 %
nachlazení	5	1,6 %
vysoký krevní tlak	0	0 %

Zdroj: vlastní

Tabulka 6: Porovnání správných a špatných odpovědí v otázce č. 3

OTÁZKA Č. 3		
Zaškrtnutá odpověď	Absolutní čísla	%
správně	272	89,5 %
špatně	32	10,5 %
Celkem	304	100,0 %

Zdroj: vlastní

Tato otázka zjišťovala znalost respondentů o vhodné indikaci antibiotik. Respondenti měli na výběr 5 onemocnění, z nichž měli vybrat alespoň nebo právě jedno, které se léčí antibiotiky. Jak ukazuje tabulka 5, 299 (98,4 %) z celkového počtu 304 respondentů správně zaškrtnulo odpověď angína. Chřipku by antibiotiky léčilo 26 respondentů (8,6 %), AIDS (z angl. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, syndrom získaného selhání imunity) zvolilo 7 respondentů (2,3 %) a nachlazení jen 5 (1,6 %). Odpověď vysoký krevní tlak zcela správně neoznačil žádný z respondentů.

Tabulka 6 porovnává respondenty, kteří vybrali právě jedinou správnou odpověď v této otázce (angínu). 272 respondentů (89,5 %) odpovědělo správně, zbylý počet špatně.

**Otázka č. 4: Proč by se měl před nasazením antibiotika udělat mikrobiologický rozbor vzorku krve, moči, výtěru z nosu apod.?**

*Tabulka 7: Otázka č. 4: Proč by se měl před nasazením antibiotika udělat mikrobiologický rozbor vzorku krve, moči, výtěru z nosu apod.?*

OTÁZKA Č. 4		
Odpověď	Absolutní čísla	%
k identifikaci konkrétního původce onemocnění, podle kterého se cíleně podá účinné antibiotikum	290	95,4 %
vzorek není nutné odebrat	12	4,0 %
pro statistické účely původců infekčních onemocnění	2	0,6 %
ke zjištění krevní skupiny, podle které se pak podá určité antibiotikum	0	0,0 %
Celkem	304	100 %

Zdroj: vlastní

Ve čtvrté otázce měli respondenti zvolit pouze jednu odpověď na otázku o mikrobiologickém vyšetření. 95 % všech respondentů vybralo správně variantu, že mikrobiologický rozbor slouží k identifikaci konkrétního původce onemocnění, podle kterého se podá účinné antibiotikum. 12 respondentů (4 %) se domnívají, že vzorek není nutné odebrat. Dvě ze špatných odpovědí nebyly respondenty téměř vůbec vybrány – pouze 2 respondenti (0,6 %) zaškrtili, že mikrobiologický rozbor by se měl dělat pro statistické účely původců infekčních onemocnění. Tvrzení, že mikrobiologický rozbor je určen ke zjištění krevní skupiny, nebylo vybráno žádným z respondentů.

### Otázka č. 5: Předepsaná antibiotika se užívají:

Tabulka 8: Otázka č. 5: Předepsaná antibiotika se užívají:

OTÁZKA Č. 5		
Odpověď	Absolutní čísla	%
v pravidelných intervalech, které určí lékař	277	91,1 %
po dobu, jakou určí lékař	174	57,2 %
zcela podle potřeby pacienta	1	0,3 %
do té doby, než se pacient začne cítit lépe	1	0,3 %

Zdroj: vlastní

Tabulka 9: Porovnání správných a špatných odpovědí v otázce č. 5

OTÁZKA Č. 5		
Zaškrtnuté odpovědi	Absolutní čísla	%
špatně	157	51,6 %
správně	147	48,4 %
Celkem	304	100,0 %

Zdroj: vlastní

Otázka č. 5 zjišťovala informovanost respondentů o správném užívání antibiotik. Na výběr byly 4 odpovědi a respondenti měli zvolit alespoň jednu. Tabulka 8 znázorňuje, že varianta v pravidelných intervalech, které určí lékař, byla vybrána 277x. Druhá správná odpověď byla označena ale pouze 174x, z čehož vyplývá, že jen 57,2 % respondentů si myslí, že by se ATB měla užívat po dobu, jakou určí lékař.

V tabulce 9 jsou porovnání respondenti, kteří vybrali obě dvě správné varianty v této otázce a zároveň nezaškrtnuli žádnou ze špatných odpovědí. Je zjevné, že více respondentů odpovědělo špatně na tuto položku. Správně odpovědělo 147 respondentů 48,4 %.

**Otázka č. 6: Mohou mít antibiotika nějaké nežádoucí účinky? Pokud ano, vypište jaké.**

*Tabulka 10: Otázka č. 6: Mohou mít antibiotika nějaké nežádoucí účinky?*

OTÁZKA Č. 6		
Odpověď	Absolutní čísla	%
antibiotika mají nějaké nežádoucí účinky	276	90,8 %
bez jmenování nežádoucích účinků	19	6,3 %
antibiotika nemají žádné nežádoucí účinky	9	2,9 %
Celkem	304	100,0 %

Zdroj: vlastní

Tabulka 11: Nežádoucí účinky antibiotik

Nežádoucí účinky	Absolutní číslo	%
zažívací potíže - průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha	145	32,2 %
alergické reakce - vyrážka, kopřivka, anafylaktický šok	89	19,7 %
narušení střevní mikroflóry	76	16,9 %
narušení poševní mikroflóry - kandidózy, mykózy	23	5,1 %
vznik rezistence	23	5,1 %
nefrotoxicita	16	3,5 %
oslabení imunity	15	3,3 %
hepatotoxicita	12	2,7 %
bolesti hlavy, migrény	12	2,7 %
únava, malátnost	9	2,0 %
poruchy krvetvorby, aplastická anémie	6	1,3 %
poškození zubů, změna zbarvení	6	1,3 %
ototoxicita	4	0,9 %
pachut' v ústech	3	0,7 %
neurotoxicita	2	0,4 %
snížená pozornost	2	0,4 %
pseudomembranózní kolitida	2	0,4 %
tinnitus	1	0,2 %
nízký krevní tlak	1	0,2 %
teratogenita	1	0,2 %
snížení účinku hormonální antikoncepce	1	0,2 %
interakce s ostatními léky	1	0,2 %
lupénka	1	0,2 %
Celkem	451	100 %

Zdroj: vlastní

V této otázce respondenti odpovídali na otázku, jestli mají antibiotika nežádoucí účinky. Tabulka 11 ukazuje, že 9 (2,9 %) respondentů se domnívá, že používání ATB není spojeno s žádnými vedlejšími účinky. 19 (6,3 %) respondentů označilo, že antibiotika nežádoucí účinky mají, ale neuměli žádné vyjmenovat. Zbýlý počet respondentů (90, 8 %) vyjmenoval alespoň jeden vedlejší efekt způsobený antibiotiky. Jak je zřejmé z tabulky 8, téměř třetina respondentů (145) uvedla, že antibiotika způsobují zažívací obtíže, z nichž nejčastěji byl jmenován průjem. Druhý nejčetnější vedlejší účinek, který respondenti zmínili ve svých odpovědích 89x, jsou alergické reakce. O něco méně krát (76x) respondenti psali o narušení střevní mikroflóry. Respondenti také relativně často uváděli možný vznik rezistence, nefrotoxicitu, oslabení imunity a hepatotoxicitu. Pouze jednou byly zmíněny nežádoucí účinky tinnitus, nízký krevní tlak, teratogenita, snížení účinku hormonální antikoncepce, interakce s ostatními léky a lupénka.

### Otázka č. 7: Co znamená termín „rezistence mikrobů na antibiotika“?

Tabulka 12: Otázka č. 7: Co znamená termín „rezistence mikrobů na antibiotika“?

OTÁZKA Č. 7		
Odpověď	Absolutní čísla	%
bakterie se změny a antibiotikum již na něj neúčinkuje; bakterie přežije působení antibiotika	293	96,4 %
antibiotikum účinkuje i na houby a prvoky	5	1,6 %
antibiotikum znásobuje patogenní účinek bakterií; onemocnění má vážnější průběh	3	1,0 %
bakterie jsou citlivější k působení antibiotika; k jejich usmrcení stačí nižší dávky	3	1,0 %
Celkem	304	100 %

Zdroj: vlastní

Sedmá otázka zjišťuje, zda respondenti vědí, co znamená termín rezistence mikrobů na antibiotika. Dalo by se říct, že téměř všichni respondenti (96,4 %) zaškrtnuli správnou odpověď. Pouze 11 z nich (3,6 %) si vybralo jednu ze špatných variant.

### Otázka č. 8: Co přispívá k nárůstu mikrobiální rezistence na antibiotika?

Tabulka 13: Otázka č. 8: Co přispívá k nárůstu mikrobiální rezistence na antibiotika?

OTÁZKA Č. 8		
Odpověď	Absolutní čísla	%
předepisování antibiotik v neindikovaných případech	283	93,1 %
nedobráni předepsané dávky antibiotik pacientem	154	50,7 %
nadměrné podávání antibiotik chovatelským zvířatům	100	32,9 %
nedostatečný vývoj nových antibiotik	11	3,6 %

Zdroj: vlastní

Graf 3: Srovnání počtu odpovědí na otázku č. 8



Zdroj: vlastní

V otázce č. 8 jsme se respondentů ptali, co přispívá k nárůstu mikrobiální rezistence na antibiotika. Respondenti měli zvolit alespoň jednu z odpovědí. 283 (93,1 %) respondentů zaškrtnulo, že nárůst mikrobiální rezistence je spojen s předepisováním ATB v neindikovaných případech. Polovina respondentů (50,7 %) vybrala variantu nedobráni předepsané dávky antibiotik pacientem. 100 respondentů (32,9 %) si myslí, že nárůst souvisí také s nadměrným podáváním ATB chovatelským zvířatům. Pouhých 11 respondentů (3,6 %) vidí příčinu šíření rezistence v nedostatečném vývoji nových antibiotik.



**Otázka č. 9: Mám infekci, jejíž původce je rezistentní na antibiotikum. Co to pro mě znamená?**

Tabulka 14: Otázka č. 9: Mám infekci, jejíž původce je rezistentní na antibiotikum. Co to pro mě znamená?

OTÁZKA Č. 9		
Odpověď	Absolutní čísla	%
moje léčba bude delší, nákladnější a může mít nežádoucí účinky	259	85,2 %
mohu potřebovat hospitalizaci v nemocnici	128	42,1 %
budu muset častěji navštěvovat svého lékaře	38	12,5 %
nic, mikrobiální rezistence nemá žádný vliv na léčbu či můj zdravotní stav	11	3,6 %

Zdroj: vlastní

Graf 4: Srovnání počtu odpovědí na otázku č. 9



Zdroj: vlastní

Tato položka zjišťovala, zda respondenti mají představu, jakým způsobem a jestli vůbec výskyt mikrobiální rezistence ovlivňuje léčbu pacienta. Respondenti měli vybrat alespoň jednu z daných variant. Z tabulky 14 lze vyčíst, že 11 respondentů (3,6 %) vybralo odpověď, že existence rezistence pacientův zdravotní stav nebo léčbu nijak neovlivňuje. 38 respondentů (12,5 %) zvolilo variantu, že pacient bude muset častěji navštěvovat svého

lékaře. Přes 42 % respondentů vybralo odpověď o možné potřebě hospitalizace v nemocnici. Nejvíce respondentů (85,2 %) volilo odpověď, že léčba bude delší, nákladnější a může mít nežádoucí účinky.

**Otázka č. 10: Souhlasíte s tvrzením, že mikrobiální rezistence na antibiotika je jednou z nejvýznamnějších hrozeb veřejnému zdraví?**

*Tabulka 15: Otázka č. 10: Souhlasíte s tvrzením, že mikrobiální rezistence na antibiotika je jednou z nejvýznamnějších hrozeb veřejnému zdraví?*

OTÁZKA Č. 10		
Odpověď	Absolutní čísla	%
ano	224	73,7 %
nevím	60	19,7 %
ne	20	6,6 %
Celkem	304	100,0 %

Zdroj: vlastní

*Graf 5: Procentuální rozložení odpovědí na otázku č. 10*



Zdroj: vlastní

Z tabulky 15 vyplývá, že 224 respondentů (73,7 %) souhlasí s tvrzením, že mikrobiální rezistence je jednou z nejvýznamnějších hrozeb veřejnému zdraví. 60 respondentů (19,7 %) odpovědělo nevím a 20 respondentů (6,6 %) s tímto výrokem nesouhlasilo.

**Otázka č. 11: Který z následujících zdrojů používáte (jste použil/a) k získání informací o antibiotikách?**

*Tabulka 16: Otázka č. 11: Který z následujících zdrojů používáte (jste použil/a) k získání informací o antibiotikách?*

OTÁZKA Č. 11	
Odpověď	Absolutní čísla
příbalový leták u léku	199
lékař	196
internet	186
lékárník	89
noviny, časopis	43
zdravotní sestra	42
televize, rádio	28
jiný zdroj	
studium	16
knihy, učebnice, odborné články	8
vlastní zkušenosti	4
práce v oboru	3
rodina, přátelé	2

Zdroj: vlastní

Otázka číslo 11 zjišťuje, z jakých zdrojů respondenti čerpají nebo čerpali informace o antibiotikách. Respondenti měli možnost vybrat více odpovědí nebo napsat jiný zdroj. Z tabulky 16 je zřejmé, že nejvíce respondenti preferují číst příbalový leták u léku (označeno 199x) nebo jim podává informace lékař (zvoleno celkem 196x). O něco méně respondentů (186) hledá informace o ATB na internetu. Nejméně využívaný zdroj informací je televize a rádio, kterou uvedlo pouze 28 respondentů. Z jiných zdrojů převažovalo studium se 16 jmenováními. Dále respondenti uváděli zdroje jako knihy, učebnice a odborné články nebo vlastní zkušenosti.

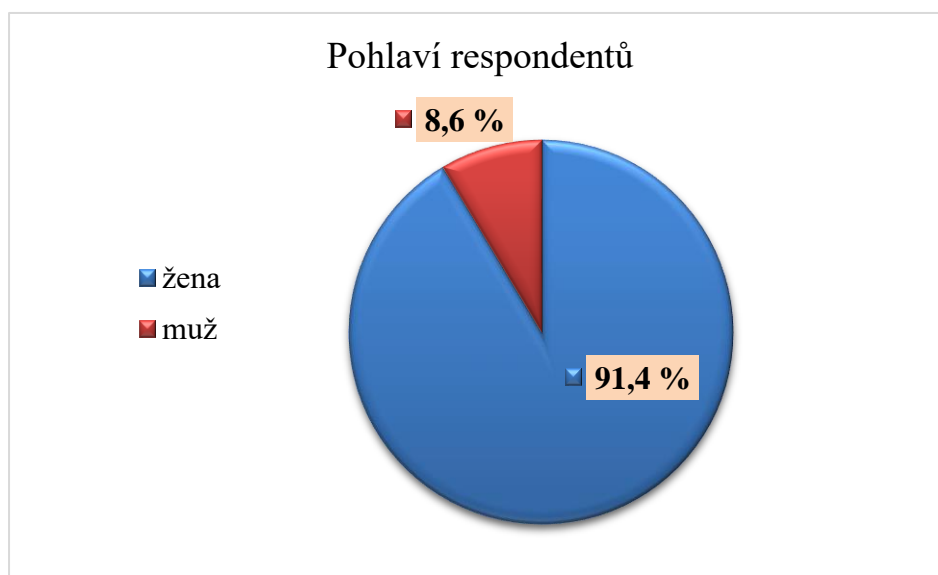
## Otázka č. 12: Jaké je Vaše pohlaví?

Tabulka 17: Otázka č. 12: Jaké je Vaše pohlaví?

OTÁZKA Č. 12		
Odpověď	Absolutní čísla	%
žena	278	91,4 %
muž	26	8,6 %
Celkem	304	100,0 %

Zdroj: vlastní

Graf 6: Pohlaví respondentů



Zdroj: vlastní

První z celkově tří segmentačních otázek se ptala na pohlaví respondentů. Jak je zřejmé z grafu 6, našeho výzkumu se zúčastnilo celkem 91,4 % žen a 8,6 % mužů.

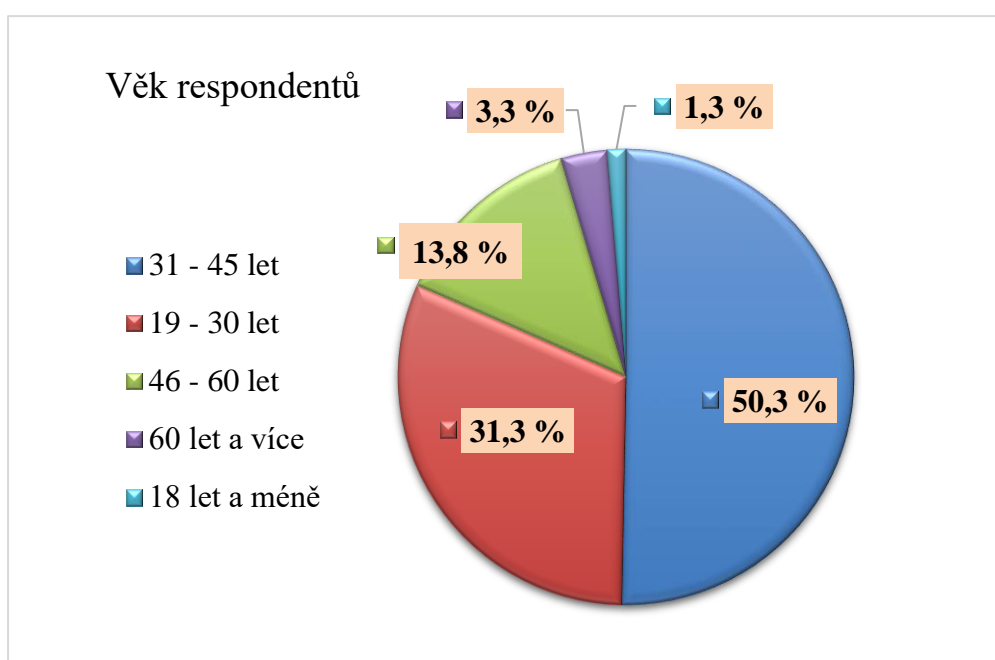
### Otázka č. 13: Kolik Vám je let?

Tabulka 18: Otázka č. 13: Kolik Vám je let?

OTÁZKA Č. 13		
Odpověď	Absolutní čísla	%
31 - 45 let	153	50,3 %
19 - 30 let	95	31,3 %
46 - 60 let	42	13,8 %
60 let a více	10	3,3 %
18 let a méně	4	1,3 %
Celkem	304	100,0 %

Zdroj: vlastní

Graf 7: Věk respondentů



Zdroj: vlastní

Z grafu 7 můžeme vyčíst, že náš dotazník vyplnilo nejvíce respondentů (celkem 50,3 %), kterým bylo mezi 31 a 45 lety. Třetině respondentů bylo 19 – 30 let, 13,8 % respondentům 46 – 60 let. 3,3 % respondentům bylo 60 let a více. Nejméně byla zastoupena věková kategorie 18 let a méně.

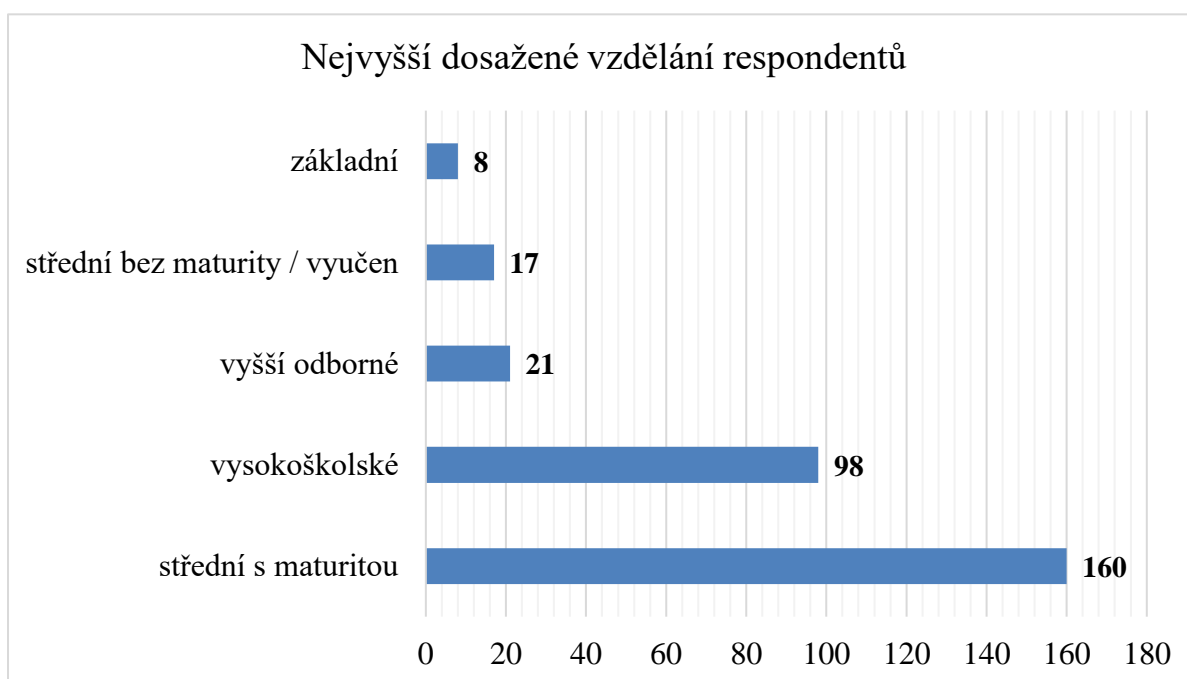
### Otázka č. 14: Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

Tabulka 19: Otázka č. 14: Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

OTÁZKA Č. 14		
Odpověď	Absolutní čísla	%
střední s maturitou	160	52,6 %
vysokoškolské	98	32,2 %
vyšší odborné	21	7,0 %
střední bez maturity / vyučen	17	5,6 %
základní	8	2,6 %
Celkem	304	100,0 %

Zdroj: vlastní

Graf 8: Nejvyšší dosažené vzdělání respondentů



Zdroj: vlastní

Poslední otázka dotazníku zjišťovala nejvyšší dosažené vzdělání respondentů. Graf 8 ukazuje, že nejméně respondentů (8) mělo základní vzdělání. Skoro shodný počet respondentů měl střední vzdělání bez maturity a vyšší odborné vzdělání. Třetina respondentů (98) má vysokoškolské vzdělání a nejvíce respondentů (160) má střední vzdělání s maturitou.

## 12 VYHODNOCENÍ PŘEDPOKLADŮ

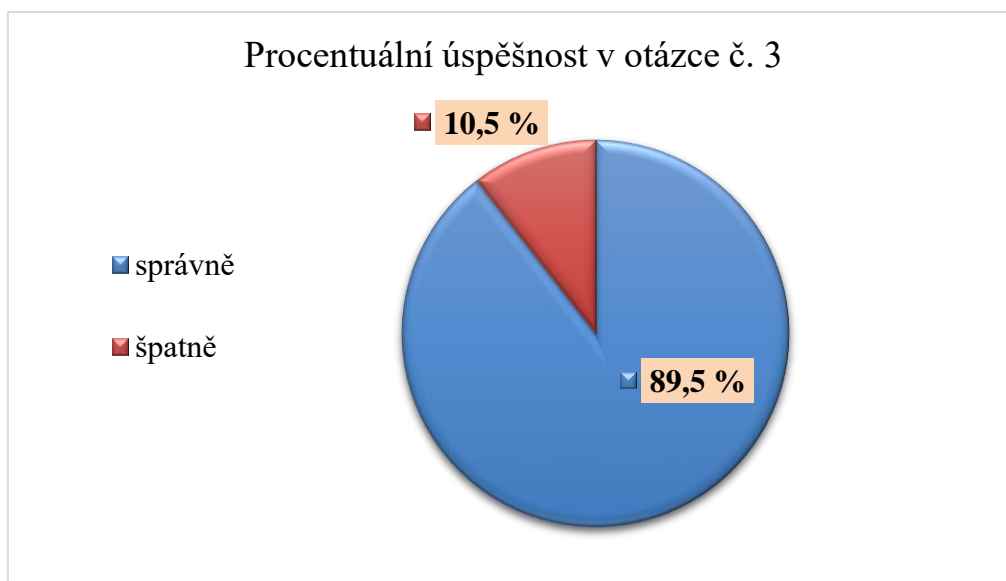
**P1: Předpokládáme, že 85 % respondentů zná správnou indikaci k podání antibiotik.**

Tabulka 6: Porovnání správných a špatných odpovědí v otázce č. 3

OTÁZKA Č. 3		
Zaškrtnutá odpověď	Absolutní čísla	%
správně	272	89,5 %
špatně	32	10,5 %
Celkem	304	100,0 %

Zdroj: vlastní

Graf 9: Procentuální úspěšnost v otázce č. 3



Zdroj: vlastní

Předpoklad 1 navazuje na otázku č. 3 z dotazníku, která se tázala respondentů na nemoci, které léčíme antibiotiky. Jak vidíme z tabulky 6 i grafu 9, správně odpovědělo 89,5 % respondentů.

**Předpoklad 1 se potvrdil.**

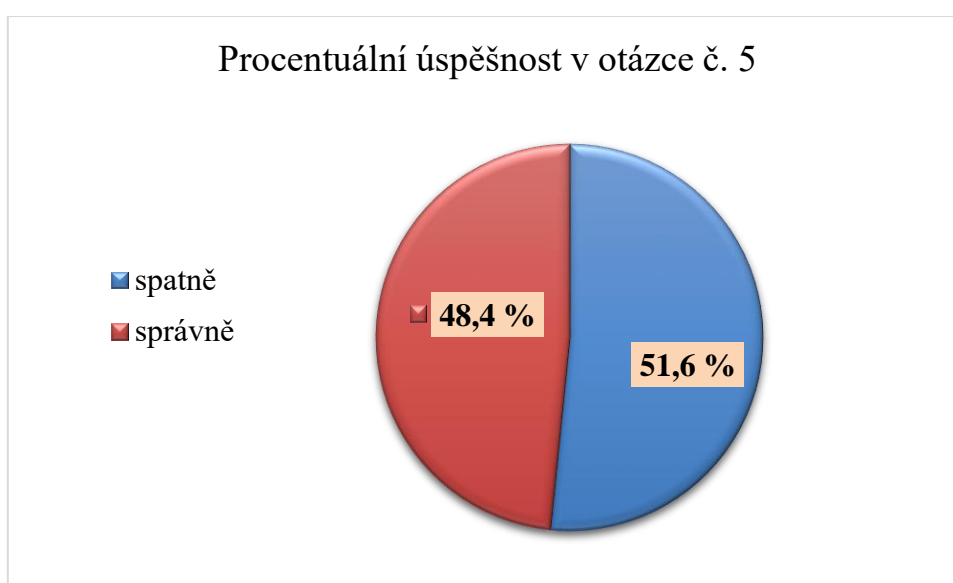
**P2: Předpokládáme, že 75 % respondentů zná správný způsob užívání antibiotik.**

*Tabulka 9: Porovnání správných a špatných odpovědí v otázce č. 5*

OTÁZKA Č. 5		
Zaškrtnuté odpovědi	Absolutní čísla	%
špatně	157	51,6 %
správně	147	48,4 %
Celkem	304	100,0 %

Zdroj: vlastní

*Graf 10: Procentuální úspěšnost v otázce č. 5*



Zdroj: vlastní

K potvrzení či vyvrácení předpokladu 2 nám sloužila dotazníková otázka č. 5, která zjišťovala znalost správného užívání antibiotik. Tabulka 9 a graf 10 nám ukazují, že na tuto otázku správně odpovědělo 48,4 % respondentů.

**Předpoklad 2 se nepotvrdil.**



**P3: Předpokládáme, že z nežádoucích účinků antibiotik budou respondenti nejvíce jmenovat alergické reakce.**

*Tabulka 11: Nežádoucí účinky antibiotik*

Nežádoucí účinky	Absolutní číslo	%
zažívací potíže - průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha	145	32,2 %
alergické reakce - vyrážka, kopřivka, anafylaktický šok	89	19,7 %
narušení střevní mikroflóry	76	16,9 %
narušení poševní mikroflóry - kandidózy, mykózy	23	5,1 %
vznik rezistence	23	5,1 %
nefrotoxicita	16	3,5 %
oslabení imunity	15	3,3 %
hepatotoxicita	12	2,7 %
bolesti hlavy, migrény	12	2,7 %
únava, malátnost	9	2,0 %
poruchy krvetvorby, aplastická anémie	6	1,3 %
poškození zubů, změna zbarvení	6	1,3 %
ototoxicita	4	0,9 %
pachuť v ústech	3	0,7 %
neurotoxicita	2	0,4 %
snížená pozornost	2	0,4 %
pseudomembranózní kolitida	2	0,4 %
tinnitus	1	0,2 %
nízký krevní tlak	1	0,2 %
teratogenita	1	0,2 %
snížení účinku hormonální antikoncepce	1	0,2 %
interakce s ostatními léky	1	0,2 %
lupénka	1	0,2 %
Celkem	451	100 %

Zdroj: vlastní

Otázka č. 6 se ptala na nežádoucí účinky antibiotik. Tabulka 11 ukazuje všechny nežádoucí účinky, které respondenti napsali. Nejvíce byly jmenovány zažívací potíže, alergické reakce byly až na druhém místě.

**Předpoklad 3 se nepotvrdil.**

**P4: Předpokládáme, že 80 % respondentů ví, co znamená termín „rezistence mikrobů na antibiotika“.**

*Tabulka 12: Otázka č. 7: Co znamená termín „rezistence mikrobů na antibiotika“?*

OTÁZKA Č. 7		
Odpověď	Absolutní čísla	%
bakterie se změní a antibiotikum již na něj neúčinkuje; bakterie přežije působení antibiotika	293	96,4 %
antibiotikum účinkuje i na houby a prvoky	5	1,6 %
antibiotikum znásobuje patogenní účinek bakterií; onemocnění má vážnější průběh	3	1,0 %
bakterie jsou citlivější k působení antibiotika; k jejich usmrcení stačí nižší dávky	3	1,0 %
Celkem	304	100 %

Zdroj: vlastní

Na otázku č. 7, která zjišťovala, zda respondenti vědí, co znamená rezistence mikrobů na antibiotika, odpovědělo správně 96,4 % respondentů.

**Předpoklad 4 se potvrdil.**

## 13 DISKUZE

Vytyčili jsme si tři cíle naší bakalářské práce. Prvním cílem bylo zjistit úroveň znalostí široké veřejnosti o správném způsobu podávání a užívání antibiotik. K tomuto cíli se pojil předpoklad 1 a 2. Druhý cíl byl zjistit informovanost široké veřejnosti o možných nežádoucích účincích užívání antibiotik, k jehož splnění sloužil předpoklad 3. Posledním cílem bylo zjistit informovanost široké veřejnosti o existenci mikrobiální rezistence k antibiotikům, na něž navazoval předpoklad 4.

Výzkumné šetření bylo tedy zcela zaměřeno na zmapování znalostí a informovanosti široké veřejnosti. P1, P2 a P4 souvisí s problematikou rezistence mikrobů na antibiotika. P3 se vztahuje k nežádoucím účinkům antibiotik.

První předpoklad (P1), jehož platnost jsme pomocí výzkumného šetření ověřovali, se vztahoval ke správné indikaci podání antibiotik.

### **P1: Předpokládáme, že 85 % respondentů zná správnou indikaci k podání antibiotik.**

Naše statistika tento předpoklad potvrdila. Tabulka 6: Porovnání správných a špatných odpovědí v otázce č. 3 ukazuje, že 89,5 % respondentů ví, že antibiotika slouží k terapii angíny a zná tedy indikaci k léčbě antibiotiky.

Druhý předpoklad (P2) zjišťuje znalost respondentů ohledně správného užívání předepsaných antibiotik.

### **P2: Předpokládáme, že 75 % respondentů zná správný způsob užívání antibiotik.**

Tímto předpokladem se zabýváme v Tabulce 9: Porovnání správných a špatných odpovědí v otázce č. 5, která vyhodnocuje úspěšnost respondentů v otázce č. 5. Tabulka ukazuje, že pouze 48,4 % respondentů odpovědělo na tuto otázku správně, čímž byl náš předpoklad vyvrácen. Nízká úspěšnost respondentů v dané otázce mohla být způsobena tím, že se jednalo o otázku, kde měli respondenti možnost vybrat více odpovědí zároveň. Nemuseli si této skutečnosti všimnout a po zvolení jedné odpovědi hned pokračovali ve vyplňování dotazníku.

Třetí předpoklad (P3) se zaměřuje na schopnost respondentů vyjmenovat nežádoucí účinky antibiotik.

**P3: Předpokládáme, že z nežádoucích účinků antibiotik budou respondenti nejvíce jmenovat alergické reakce.**

Tabulka 11: Nežádoucí účinky antibiotik ukazuje veškeré vedlejší účinky antibiotik, které respondenti vyjmenovali. Je zřejmé, že nejvíce nebyly jmenovány alergické reakce, ale zažívací potíže jako je průjem či nevolnost. Tento předpoklad nebyl tedy potvrzen. Prokázání tohoto předpokladu mohla ovlivnit naše klasifikace nežádoucích účinků, kterou jsme si zvolili. Rozhodli jsme se totiž shrnout všechny zažívací potíže do jedné kategorie. Kdybychom vyčlenili např. průjem z této skupiny, výrazně by to ovlivnilo rozložení jednotlivých nežádoucích účinků a náš předpoklad mohl být ověřen.

Čtvrtý předpoklad (P4) zkoumá znalost respondentů o mikrobiální rezistenci.

**P4: Předpokládáme, že 80 % respondentů ví, co znamená termín „rezistence mikrobů na antibiotika“.**

Poslední předpoklad byl potvrzen. Ke zhodnocení tohoto předpokladu byla vytvořena Tabulka 12: Otázka č. 7: Co znamená termín „rezistence mikrobů na antibiotika“?, ze které je zjevné, že téměř všichni respondenti (96,4 %) odpověděli na naši otázku správně. Takto vysoké procento respondentů bylo neočekávané. Domníváme se, že kdyby měli respondenti sami definovat pojem rezistence na antibiotika, výsledek by byl odlišný.

Mimo jiné jsme ve výzkumu také zjišťovali znalosti respondentů týkající se problematiky mikrobiální rezistence. Z analýzy otázky č. 8 můžeme usuzovat, že informovanost respondentů o příčinách vzniku a šíření rezistence je poměrně malá. 283 respondentů (93,1 %) sice vybralo jako jednu z příčin předepisování antibiotik v neindikovaných případech, ale nedobráni předepsané dávky antibiotik pacientem bylo zmíněno jen 154x (50,7 %). Nadměrné podávání antibiotik chovatelským zvířatům vybralo pouze 100 respondentů a (32,9 %) a 11 respondentů (3,6 %) vybralo důvod nedostatečný vývoj nových antibiotik. Po rozboru otázky č. 9 by se také dalo říci, že respondenti si moc neumí představit, co v praxi pro pacienta znamená mít infekci, jejíž původce je rezistentní na antibiotikum. Dále jen 224 respondentů (73,7 %) souhlasí s tvrzením, že mikrobiální rezistence na antibiotika je jednou z nejvýznamnějších hrozeb veřejnému zdraví. Ostatní respondenti odpověděli nevíím nebo ne.

Při vyhodnocování výsledků výzkumného šetření nás rovněž zaujal fakt, že respondenti nejvíce získávají informace o antibioticích z příložených příbalových letáků. Tato skutečnost by mohla být jistě zajímavá pro výrobce farmak, kteří by se mohli zamyslet, jak moc srozumitelně pro spotřebitele jsou příbalové letáky psané. Též bychom doporučili do příbalových letáků vložit pár slov o závažnosti mikrobiální rezistence a správném užívání antibiotik vzhledem ke vzniku rezistence.

Vzhledem k cílům naší práce hodnotíme vybranou metodu kvantitativního výzkumu jako vhodně zvolenou. Sběr dat dotazníkového šetření nebyl časově ani finančně náročný. Získali jsme velký počet respondentů různých věkových kategorií i vzdělání a výsledky tak můžeme aplikovat na celou populaci.

V dubnu 2016 proběhl průzkum veřejného mínění Eurobarometr na téma antimikrobiální rezistence<sup>2</sup>. Průzkum proběhl již potřetí v celé Evropské unii formou osobního dotazování. V ČR se ho zúčastnilo celkem 1.047 respondentů. Kromě jiného z průzkumu vyplynulo, že 68 % českých respondentů nedostalo v posledním roce informaci, aby neužívali antibiotika zbytečně např. na chřipku či nachlazení. Informovanost laické veřejnosti je velmi nízká v kontrastu s tím, o jak závažné téma, které ohrožuje současné i budoucí generace, se jedná.

Z výše uvedených výsledků našeho dotazníkového šetření vyplývá, že široká veřejnost nemá dostatečně informace o příčinách vzniku a šíření rezistence na antibiotika a nedokáže si představit, jak by náš zdravotní stav a průběh léčby mohla rezistence ovlivnit. Na základě této skutečnosti jsme navrhli edukativní leták právě o této problematice.

---

<sup>2</sup> Antimikrobiální rezistence. *European Commission* [online]. 2016 [cit. 2017-03-12]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_food-safety/amr/docs/eb445\\_amr\\_cz\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/amr/docs/eb445_amr_cz_cs.pdf)

## **14 VÝSTUP PRO PRAXI**

Po zhodnocení výsledků našeho šetření jsme zjistili, že široká veřejnost není dostatečně informována o příčinách a důsledcích mikrobiální rezistence. Za účelem rozšíření všeobecného povědomí o této problematice jsme vytvořili oboustranný skládaný informační leták (viz Příloha B). Leták obsahuje i krátké vysvětlení pojmu rezistence na antibiotika, doporučení pro pacienty a statistiku, která má čtenáře upoutat. Tento leták by mohl být distribuován např. do ordinací praktických ale i jiných lékařů.

## ZÁVĚR

Stanovili jsme si tři cíle naší bakalářské práce, které se nám díky dotazníkovému výzkumnému šetření podařilo splnit. Zároveň byly všechny naše hypotézy buď vyvráceny, nebo potvrzeny. V teoretické části jsme se věnovali historii antibiotik, jejich rozdělení podle intenzity a místa účinku, nežádoucím účinkům, antibiotické profylaxi a testování citlivosti mikrobů. Rozdělili jsme antiinfekční léčiva podle chemické struktury a popsali zásady antimikrobiální terapie. Zaměřili jsme se na mikrobiální rezistenci, její genetickou podstatu, příčiny vzestupu a šíření rezistence a dopady. Dále jsme se také zmínili o antibiotické politice v ČR a Evropě.

V praktické části naší práce jsme vytvořili vlastní statistiku, která hodnotí výsledky anonymního dotazníkového šetření. Ke zpracování dat jsme využili tabulek a grafů. Na základě těchto dat jsme dospěli k několika závěrům. Potvrdily se nám předpoklady, že 85 % respondentů zná správnou indikaci k podání antibiotik a že, 80 % respondentů ví, co znamená mikrobiální rezistence. Na druhou stranu ale byl vyvrácen předpoklad, že 75 % respondentů zná správných způsobů užívání antibiotik. Předpoklad, že z nežádoucích účinků antibiotik budou respondenti nejvíce jmenovat alergické reakce, byl též vyvrácen. Kromě těchto informací rovněž z výzkumného šetření vyplynulo, že respondenti nejsou informováni o důvodech vzniku a šíření rezistence a o důsledcích rezistence pro celé lidstvo i jednotlivce. Proto jsme vytvořili leták věnující se tomuto tématu, který je určen široké veřejnosti. Tuto bakalářskou práci mohou využít všichni studenti nebo absolventi Fakulty zdravotnických studií jako studijní materiál o problematice rezistence na antibiotika.

Rezistence mikrobů na antibiotika představuje vzrůstající celosvětovou hrozbu veřejnému zdraví i zdraví jednotlivců. Pokaždé, když uijeme antimikrobiální preparát nebo jej podáme zvířatům, vytváříme selekční tlak na mikroby, kteří se postupnými genetickými změnami stávají rezistentními a nahrazují ty citlivé. Rezistence původce nemoci je často důvod komplikace léčby nebo jejího selhání. Mortalita i morbidita stoupá právě kvůli rezistenci. Rezistence je též příčinou dodatečných výdajů ve zdravotnictví. Vzestup a šíření mikrobiální rezistence je podporován nevhodným používáním antibiotik v humánní i veterinární medicíně.

Jen soustavnými opatřeními lze čelit této nepříznivé situaci. Mezi tato opatření patří hlavně zredukování všech nadbytečných aplikací antibiotik, jako je tomu u virových infekcí. Dále je třeba důsledná prevence a kontrola v nemocničních zařízeních, vývoj nových antibiotických preparátů a zvyšování povědomí veřejnosti.



## BIBLIOGRAFIE

1. VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie - vyšetřovací metody*. Brno: Neptun, 2010. ISBN 978-80-86850-04-7.
2. Antimikrobní terapie. *Mikrobiologie vážně i nevázně* [online]. [cit. 2017-01-13]. Dostupné z: [http://mikrobiologie.wz.cz/04-Antimikrobni\\_terapie.pdf](http://mikrobiologie.wz.cz/04-Antimikrobni_terapie.pdf)
3. History of Antibiotics. *Explorable* [online]. 2017 [cit. 2017-01-13]. Dostupné z: <https://explorable.com/history-of-antibiotics>
4. Historie antibiotik. *Medica - Langer* [online]. [cit. 2017-01-13]. Dostupné z: [http://www.medica-langer.cz/aktualne/historie\\_antibiotik.pdf](http://www.medica-langer.cz/aktualne/historie_antibiotik.pdf)
5. SAGA, Tomoo a YAMAGUCHI, Keizo. History of Antimicrobial Agents and Resistant Bacteria. *Journal of the Japan Medical Association* [online]. 2009, **52**(2), 103-108 [cit. 2017-01-13]. ISSN 1346-8650. Dostupné z: [http://www.med.or.jp/english/pdf/2009\\_02/103\\_108.pdf](http://www.med.or.jp/english/pdf/2009_02/103_108.pdf)
6. GUALERZI, Claudio O., BRANDI, Letizia, FABBRETTI, Attilio a PON, Cynthia L. *Antibiotics: targets, mechanisms and resistance* [online]. Weinheim: Wiley-VCH-Verl, 2014 [cit. 2017-01-13]. ISBN 978-352-7333-059. Dostupné z: DOI: 10.1002/9783527659685
7. LÁZŇOVSKÝ, Matouš. Poklad skrytý v blátě. Nový postup objevil slibné antibiotikum. *idnes.cz* [online]. 9. 1. 2015 [cit. 2017-01-13]. Dostupné z: [http://technet.idnes.cz/slibne-antibiotikum-Oli/veda.aspx?c=A150108\\_161158\\_veda\\_mla](http://technet.idnes.cz/slibne-antibiotikum-Oli/veda.aspx?c=A150108_161158_veda_mla)
8. SOUČKOVÁ, Lenka a RUZSÍKOVÁ, Andrea. Nová antibiotika v klinické praxi a výzkumu. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2016, **30**(3), 27-32 [cit. 2017-01-29]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2016/03/06.pdf>
9. Bad bugs, no drugs: As Antibiotic Discovery Stagnates. A Public Health Crisis Brews. *Infectious Diseases Society of America* [online]. 2004 [cit. 2017-01-13]. Dostupné z: [https://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy\\_and\\_Advocacy/Current\\_Topics\\_and\\_Issues/Advancing\\_Product\\_Research\\_and\\_Development/Bad\\_Bugs\\_No\\_Drugs/Sta](https://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Advancing_Product_Research_and_Development/Bad_Bugs_No_Drugs/Sta)

tements/As%20Antibiotic%20Discovery%20Stagnates%20A%20Public%20Health%20Crisis%20Brews.pdf

10. Antibiotic action and resistance: Inhibition of Cell Wall Synthesis. *LumiByte* [online]. c2012-2014 [cit. 2017-01-13]. Dostupné z: <http://lumibyte.eu/medical/antibiotic-action-inhibition-of-cell-wall-synthesis/>
11. LÜLLMANN, Heinz et al. *Barevný atlas farmakologie*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2001. 382 s. ISBN 80-7169-973-X.
12. Alteration of cell membranes – Antibiotic action and resistance. *LumiByte* [online]. c2012-2014 [cit. 2017-01-13]. Dostupné z: <http://lumibyte.eu/medical/antibiotic-action-alteration-of-cell-membranes/>
13. KOLÁŘ, Milan. Nežádoucí účinky. *Zdraví euro* [online]. 2003 [cit. 2017-01-31]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/nezadouci-ucinky-155228>
14. BENEŠ, Jiří. *Infekční lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. xxv, 651 s. ISBN 978-80-7262-644-1.
15. ENZLER, Mark J., Elie BERBARI a Douglas R. OSMON. Antimicrobial Prophylaxis in Adults. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 2011, 86(7), 686-701 [cit. 2017-02-04]. DOI: 10.4065/mcp.2011.0012. ISSN 00256196. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611600748>
16. LOCHMANN, Otto. *Antimikrobní terapie v praxi*. Praha: Triton, 2006. ISBN 80-7254-826-3.
17. SCHINDLER, Jiří. *Mikrobiologie: pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 223 s. ISBN 978-80-247-3170-4.
18. Beta-laktamová antibiotika pohled infektologa. *Akutně.cz* [online]. 2015 [cit. 2017-01-13]. Dostupné z: <http://www.akutne.cz/res/publikace/benes.pdf>
19. ROZSYPAL, Hanuš. *Antibiotické minimum* [online]. 2011 [cit. 2017-01-14]. Dostupné z: <http://www1.lf1.cuni.cz/~hroz/Atb2011/antibio01.htm>

20. MARTÍNKOVÁ, Jiřina et al. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. 379 s. ISBN 978-80-247-1356-4.
21. JEDLIČKOVÁ, Anna. *Antimikrobiální terapie v každodenní praxi*. 3., rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 2009. 662 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-208-7.
22. Fifth-generation Cephalosporines - What are they? *PharmaFactz* [online]. 2016 [cit. 2017-02-17]. Dostupné z: <http://pharmafactz.com/fifth-generation-cephalosporins-what-are-they/>
23. GÖPFERTO VÁ, Dana a DOHNAL, Karel. *Mikrobiologie, imunologie, epidemiologie, hygiena: pro střední a vyšší odborné zdravotnické školy*. Vyd. 2. Praha: Triton, 1999. ISBN 80-725-4049-1.
24. 7. *Nežádoucí účinky a toxicita* [online]. [cit. 2017-01-25]. Dostupné z: [https://www2.ikem.cz/plm\\_lp/HVEZDALAGD.htm](https://www2.ikem.cz/plm_lp/HVEZDALAGD.htm)
25. OTAKAR, Nyč. *Potřeba a perspektivy nových antibiotik*. *Remedia* [online]. 2007, **17**(5), 476-480 [cit. 2017-01-29]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2007/5-2007/Potreba-a-perspektivy-novych-antibiotik/e-9p-9Z-iu.magarticle.aspx>
26. Linezolid: "Vlajková loď" oxazolidinových antibiotik. *Toxicology* [online]. 2007 [cit. 2017-01-30]. Dostupné z: <http://toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=102>
27. MAREŠOVÁ, Vilma a URBÁŠKOVÁ, Pavla. *Daptomycin*. *Remedia* [online]. 2011, **21**(1), 3-9 [cit. 2017-01-30]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Daptomycin/6-I-11I.magarticle.aspx>
28. MAREŠOVÁ, Vilma a URBÁŠKOVÁ, Pavla. *Tigecyklin*. *Remedia* [online]. 2008, **18**(3), 194-200 [cit. 2017-01-30]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2008/3-2008/Tigecyklin/e-9q-a3-jq.magarticle.aspx>
29. ČAPKOVÁ, Štěpánka. *Retapamulin – první antibiotikum pro lokální léčbu ze skupiny pleuromutilinů*. *Remedia* [online]. 2008, **18**(6), 443-447 [cit. 2017-01-30]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2008/6->

2008/Retapamulin-prvni-antibiotikum-pro-lokalni-lecbu-ze-skupiny-pleuromutilinu/e-9q-a6-k5.magarticle.aspx

30. NYČ, Otakar. Fidaxomicin. *Remedia* [online]. 2012, 22(4), 289-292 [cit. 2017-01-30]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2012/4-2012/Fidaxomicin/e-1dQ-1kd-1kA.magarticle.aspx>
31. Delamanid – nový lék na nejnebezpečnější formu tuberkulózy. *Rehabilitace.info* [online]. 2016 [cit. 2017-01-31]. Dostupné z: <http://www.rehabilitace.info/nemoci/novy-lek-na-nejnebezpecnejsi-formu-tuberkulozy/>
32. What Is Antibiotic Resistance? What Is Drug Resistance? *MNT* [online]. 2016 [cit. 2017-03-18]. Dostupné z: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/283963.php>
33. Drug Resistance in the Malaria-Endemic World. *Centers for Disease Control and Prevention* [online]. 2015 [cit. 2017-03-26]. Dostupné z: [https://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/reduction/drug\\_resistance.html](https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/drug_resistance.html)
34. URBÁŠKOVÁ, Pavla. Antibiotická rezistence bakterií – hrozba selhání léčby infekcí neustále sílí. *MEDICAL TRIBUNE CZ* [online]. 2012 [cit. 2017-02-04]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/25673-antibioticka-rezistence-bakterii-hrozba-selhani-lecby-infekci-neustale-sili>
35. Fakta pro odborníky. *Evropský antibiotický den* [online]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), c2005-2017 [cit. 2017-02-07]. Dostupné z: <http://ecdc.europa.eu/cs/eaad/antibiotics-get-informed/factsheets/Pages/experts.aspx>
36. MAINOUS, A. G., EVERETT, C. J., POST, R. E., DIAZ, V. A. a HUESTON, W. J.. Availability of Antibiotics for Purchase Without a Prescription on the Internet. *The Annals of Family Medicine* [online]. 2009, 7(5), 431-435 [cit. 2017-02-09]. DOI: 10.1370/afm.999. ISSN 1544-1709. Dostupné z: <http://www.annfammed.org/cgi/doi/10.1370/afm.999>
37. Analysis of the Use of Antibiotics in the United Arab Emirates. *Thesis repository* [online]. 2015 [cit. 2017-03-26]. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/153346/?lang=en>

38. MC CAY, P. H., OCAMPO-SOSA, A. A. a FLEMING, G. T. A.. Effect of subinhibitory concentrations of benzalkonium chloride on the competitiveness of *Pseudomonas aeruginosa* grown in continuous culture. *Microbiology* [online]. 2009, 156(1), 30-38 [cit. 2017-02-10]. DOI: 10.1099/mic.0.029751-0. ISSN 1350-0872.  
Dostupné z:  
<http://mic.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.029751-0>
39. Ukončete nadměrné používání antibiotik v českých velkochovech, žádají ochránci zvířat. *Ekolist.cz* [online]. 2016 [cit. 2017-02-10]. Dostupné z:  
<http://ekolist.cz/cz/zpravodajstvi/zpravy/ukoncete-nadmerne-pouzivani-antibiotik-v-ceskych-velkochovech-zadaji-ochranci-zvirat>
40. JINDRÁK, Vlastimil. Nejčastější příčiny nadužívání antibiotik v primární péči. *Practicus* [online]. 2010, 9(2), 22-26 [cit. 2017-02-23]. ISSN 1213-8711.
41. Polovinu antibiotik užívají lidé zcela zbytečně, řekl hlavní hygienik. *IDnes.cz* [online]. 2015 [cit. 2017-03-26]. Dostupné z: [http://zpravy.idnes.cz/valenta-temer-polovina-antibiotik-je-uzita-k-lecbe-zbytecne-pqm-/domaci.aspx?c=A151116\\_112127\\_domaci\\_zt](http://zpravy.idnes.cz/valenta-temer-polovina-antibiotik-je-uzita-k-lecbe-zbytecne-pqm-/domaci.aspx?c=A151116_112127_domaci_zt)
42. Antibiotic resistance: causes, consequences and means to limit it. *GreenFacts* [online]. c2011-2017 [cit. 2017-03-02]. Dostupné z: <http://www.greenfacts.org/en/antimicrobial-resistance/>
43. JINDRÁK, Vlastimil. Národní antibiotický program v České republice. *MEDICAL TRIBUNE CZ* [online]. 2010 [cit. 2017-02-15]. Dostupné z:  
<http://www.tribune.cz/clanek/16873-narodni-antibioticky-program-v-ceske-republice>
44. EARS-Net. *Státní zdravotní ústav* [online]. [cit. 2017-02-15]. Dostupné z:  
<http://www.szu.cz/ears-net-4>
45. Evropský antibiotický den (EAAD). *Státní zdravotní ústav* [online]. 2016 [cit. 2017-02-15]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/evropsky-antibioticky-den-eaad>
46. Antibiotický týden v prostředí lékáren. *Česká lékárnická komora* [online]. 2011 [cit. 2017-02-15]. Dostupné z: [https://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/Informace-pro-verejnost/Antibioticky-tyden-v-prostredi-lekaren-\(1\).aspx](https://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/Informace-pro-verejnost/Antibioticky-tyden-v-prostredi-lekaren-(1).aspx)

## SEZNAM ZKRATEK

AIDS	syndrom získaného selhání imunity (z angl. Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AP	antibiotická politika
AS	antibiotická střediska
ATB	antibiotikum, antibiotika
CRP	C-reaktivní protein
ČR	Česká republika
ECDC	Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (z angl. European Centre for Disease Prevention and Control)
ESBL	producenti širokospektrých beta-laktamás (z angl. extended-spectrum beta-laktamases)
G+	grampozitivní
G-	gramnegativní
GISA	Staphylococcus aureus se sníženou odolností vůči glykopeptidům (z angl. glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus)
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti (z angl. Human Immunodeficiency Virus)
IZ	inhibiční zóna
MDR-TB	multirezistentní kmen tuberkulózy (z angl.. multidrug resistant tuberculosis)
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MRSA	methicilin-rezistentní Staphylococcus aureus
MZ	Ministerstvo zdravotnictví
NAP	Národní antibiotický program

ORL	otorhinolaryngologie = ušní, nosní, krční
PAE	postantibiotický efekt
PBP	proteiny vázající penicilin (z angl. penicilin-binding proteins)
PNC	penicilin, peniciliny
TBC, TB	tuberkulóza
USA	Spojené státy americké
VRE	vankomycin rezistentní enterokoky
XDR-TB	extenzivně rezistentní kmen tuberkulózy (z angl. <i>extensively drug resistant tuberculosis</i> )

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Rozdělení beta-laktamů.....	22
Tabulka 2: Problematické rezistentní druhy bakterií.....	39
Tabulka 3: Otázka č. 1: Jak často užíváte antibiotika?.....	50
Tabulka 4: Otázka č. 2: Antibiotika účinkují na:.....	51
Tabulka 5: Otázka č. 3: Antibiotika jsou léky, kterými léčíme:.....	52
Tabulka 6: Porovnání správných a špatných odpovědí v otázce č. 3 .....	52
Tabulka 7: Otázka č. 4: Proč by se měl před nasazením antibiotika udělat mikrobiologický rozběr vzorku krve, moči, výtěru z nosu apod.? .....	53
Tabulka 8: Otázka č. 5: Předepsaná antibiotika se užívají: .....	54
Tabulka 9: Porovnání správných a špatných odpovědí v otázce č. 5 .....	54
Tabulka 10: Otázka č. 6: Mohou mít antibiotika nějaké nežádoucí účinky? .....	55
Tabulka 11: Nežádoucí účinky antibiotik.....	56
Tabulka 12: Otázka č. 7: Co znamená termín „rezistence mikrobů na antibiotika“?.....	57
Tabulka 13: Otázka č. 8: Co přispívá k nárůstu mikrobiální rezistence na antibiotika? .....	58
Tabulka 14: Otázka č. 9: Mám infekci, jejíž původce je rezistentní na antibiotikum. Co to pro mě znamená?.....	59
Tabulka 15: Otázka č. 10: Souhlasíte s tvrzením, že mikrobiální rezistence na antibiotika je jednou z nejvýznamnějších hrozeb veřejnému zdraví? .....	60
Tabulka 16: Otázka č. 11: Který z následujících zdrojů používáte (jste použil/a) k získání informací o antibiotikách? .....	61
Tabulka 17: Otázka č. 12: Jaké je Vaše pohlaví? .....	62
Tabulka 18: Otázka č. 13: Kolik Vám je let? .....	63
Tabulka 19: Otázka č. 14: Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?.....	64



## SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Frekvence užívání antibiotik v daném vzorku respondentů.....	50
Graf 2: Procentuální úspěšnost v otázce č. 2.....	51
Graf 3: Srovnání počtu odpovědí na otázku č. 8.....	58
Graf 4: Srovnání počtu odpovědí na otázku č. 9.....	59
Graf 5: Procentuální rozložení odpovědí na otázku č. 10.....	60
Graf 6: Pohlaví respondentů.....	62
Graf 7: Věk respondentů.....	63
Graf 8: Nejvyšší dosažené vzdělání respondentů.....	64
Graf 9: Procentuální úspěšnost v otázce č. 3.....	65
Graf 10: Procentuální úspěšnost v otázce č. 5.....	66

## **SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1: Místa účinku antibiotik .....	17
--	----

# **SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha A Dotazník

Příloha B Leták

# PŘÍLOHA A DOTAZNÍK

## 1. Jak často užíváte antibiotika?

- a) 4x za rok a častěji
- b) 2-3x za rok
- c) 1x za rok
- d) 1x za 3 roky
- e) 1x za 5 let a méně
- f) nikdy jsem ještě antibiotika neužíval/a

## 2. Antibiotika účinkují na:

- a) bakterie
- b) viry
- c) bakterie i viry

## 3. Antibiotika jsou léky, kterými léčíme:

*(možnost zaškrtnout více odpovědí)*

- a) chřipku
- b) nachlazení
- c) vysoký krevní tlak
- d) angínu
- e) AIDS

## 4. Proč by se měl před nasazením antibiotika udělat mikrobiologický rozbor vzorku krve, moči, výtěru z nosu apod.?

- a) vzorek není nutné odebírat
- b) k identifikaci konkrétního původce onemocnění, podle kterého se cíleně podá účinné antibiotikum
- c) ke zjištění krevní skupiny, podle které se pak podá určité antibiotikum
- d) pro statistické účely původců infekčních onemocnění

## 5. Předepsaná antibiotika se užívají:

*(možnost zaškrtnout více odpovědí)*

- a) zcela podle potřeby pacienta
- b) v pravidelných intervalech, které určí lékař
- c) do té doby, než se pacient začne cítit lépe
- d) po dobu, jakou určí lékař

## 6. Mohou mít antibiotika nějaké nežádoucí účinky? Pokud ano, vypište jaké.

- a) ne
- b) ano – ...

**7. Co znamená termín „rezistence mikrobů na antibiotika“?**

- a) bakterie jsou citlivější k působení antibiotika; k jejich usmrcení stačí nižší dávky
- b) bakterie se změní a antibiotikum již na něj neúčinkuje; bakterie přežije působení antibiotika
- c) antibiotikum znásobuje patogenní účinek bakterií; onemocnění má vážnější průběh
- d) antibiotikum účinkuje i na houby a prvoky

**8. Co přispívá k nárůstu mikrobiální rezistence na antibiotika?**

*(možnost zaškrtnout více odpovědí)*

- a) nadměrné podávání antibiotik chovatelským zvířatům
- b) předepisování antibiotik v neindikovaných případech
- c) nedostatečný vývoj nových antibiotik
- d) nedobráni předepsané dávky antibiotik pacientem

**9. Mám infekci, jejíž původce je rezistentní na antibiotikum. Co to pro mě znamená?**

*(možnost zaškrtnout více odpovědí)*

- a) moje léčba bude delší, nákladnější a může mít nežádoucí účinky
- b) budu muset častěji navštěvovat svého lékaře
- c) mohu potřebovat hospitalizaci v nemocnici
- d) nic, mikrobiální rezistence nemá žádný vliv na léčbu či můj zdravotní stav

**10. Souhlasíte s tím, že mikrobiální rezistence na antibiotika je jednou z nejvýznamnějších hrozeb veřejnému zdraví?**

- a) ano
- b) ne
- c) nevím

**11. Který z následujících zdrojů používáte / jste použil/a k získání informací o antibiotikách?**

*(možnost zaškrtnout více odpovědí)*

- a) Lékař
- b) Zdravotní sestra
- c) Lékárník
- d) Televize, rádio
- e) Noviny, časopis

- f) Internet
- g) Příbalový leták u léku
- h) Jiný zdroj - ...

**12. Jaké je Vaše pohlaví?**

- a) žena
- b) muž

**13. Kolik je Vám let?**

- a) 25 a méně
- b) 26 – 35
- c) 36 – 49
- d) 50 – 59
- e) 60 a více

**14. Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?**

- a) základní
- b) střední bez maturity / vyučen
- c) střední s maturitou
- d) vyšší odborné
- e) vysokoškolské

## PŘÍLOHA B LETÁK – PŘEDNÍ STRANA

<h3>Důsledky</h3> <p><b>omezené</b> možnosti léčby nemocí</p> <p>prodloužení délky <b>hospitalizace</b></p> <p>vyšší <b>úmrtnost</b> pacientů</p>  <p><b>post-antibiotická éra</b> – i drobná poranění a běžné infekce budou opět zabíjet</p> <p>REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA</p>	 <h3>Rezistence v číslech</h3> <p>roční náklady v Evropě kvůli rezistentním bakteriím jsou <b>1,5</b> mld. eur</p> <p>před <b>30</b> lety byly naposledy představena nová antibiotika</p> <p>ročně v Evropě země 25.000 lidí na infekce s rezistentním původcem</p> <p><b>9 z 10</b> bolestí v krku a nachlazení je virového původu</p> <p>Zdroj: <a href="https://desdaughter.files.wordpress.com/2014/10/antibi-otc_resistance_jeaflcl.jpg?w=840">https://desdaughter.files.wordpress.com/2014/10/antibi-otc_resistance_jeaflcl.jpg?w=840</a></p> <p>REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA</p>	<h3>Rezistence na antibiotika</h3>  <p>Zdroj obrázku: <a href="http://vepracticemag.com.au/wp-content/uploads/2016/11/microbial-resistance-1024x697.jpg">http://vepracticemag.com.au/wp-content/uploads/2016/11/microbial-resistance-1024x697.jpg</a></p> <p>REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA</p>
---	---	--

Zdroj: vlastní

## PŘÍLOHA B LETÁK – ZADNÍ STRANA

### Co je rezistence na antibiotika?

Rezistence na antibiotika znamená schopnost mikroorganismů **odolávat** účinkům antibiotik. Antibiotika na ně **neúčinkují**, infekce pokračuje dále.



REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA

### Příčiny

- **nadměrné** předepisování antibiotik
- **nesprávné** užívání antibiotik pacienty - předčasná ukončení léčby, nepravdělné brání dávek
- **neadekvátní** léčba antibiotiky (např. při virových infekcích)
- používání antibiotik ve **velkochovech**
- nedostatečný vývoj **nových antibiotik**

REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA

### Co můžete udělat vy?



Vždy doberte celou dávku antibiotik, která Vám byla doporučena, i když už se začnete cítit lépe.

Užívejte antibiotika pouze, pokud Vám byly předepsány lékařem.

Nikdy nesdílejte Vám předepsaná antibiotika s někým jiným.

**Šířte informace o rezistenci ve svém okolí!**

Zdroj obrázku:  
<http://pix.emojji.com/images/emojfi/apple/tos-9/256/thumbs-up-sign.png>

REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA