



ANTIBIOTIKA



Mgr. Marie Vilánková



Antibiotika - látky působící na mikroorganismy

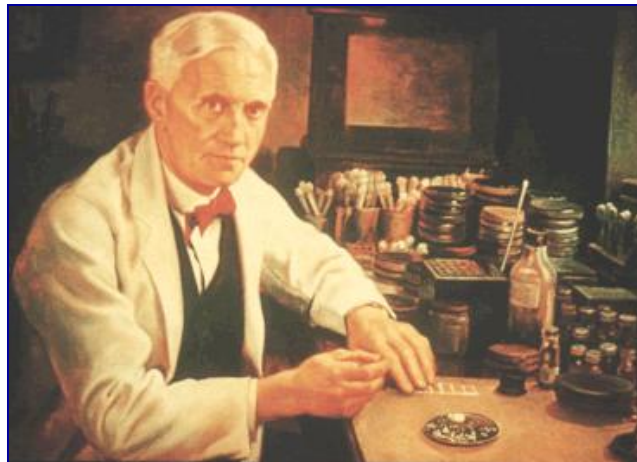
- **Antibiotika** = původně získávána biologickou cestou (produkována plísněmi nebo bakteriemi)
- **Chemoterapeutika** = chemický původ, látky syntetické (sulfonamidy a chinolony)

Toto rozdělení již neplatí!

Z chemického hlediska představují antibiotika různorodou skupinou látek.

Z historie antibiotik

- Antibiotika se užívala již před 1000 lety (plesnivé hadry).
- Penicilín – Alexander Fleming v roce 1928.



- **Terapeutické využití penicilinu v roce 1940.**

- Barvivo prontosil (sulfonamidová část molekuly) v roce 1932.
- Zkoumání půdních bakterií – první streptomycin v roce 1943.
- Chloromycetin (chemický chloramfenikol) v roce 1947.
- Kombinované preparáty (augmentin, kyselina klavulanová) v roce 1984.



Kultura bakterií rodu *Streptomyces*



Působení antibiotik

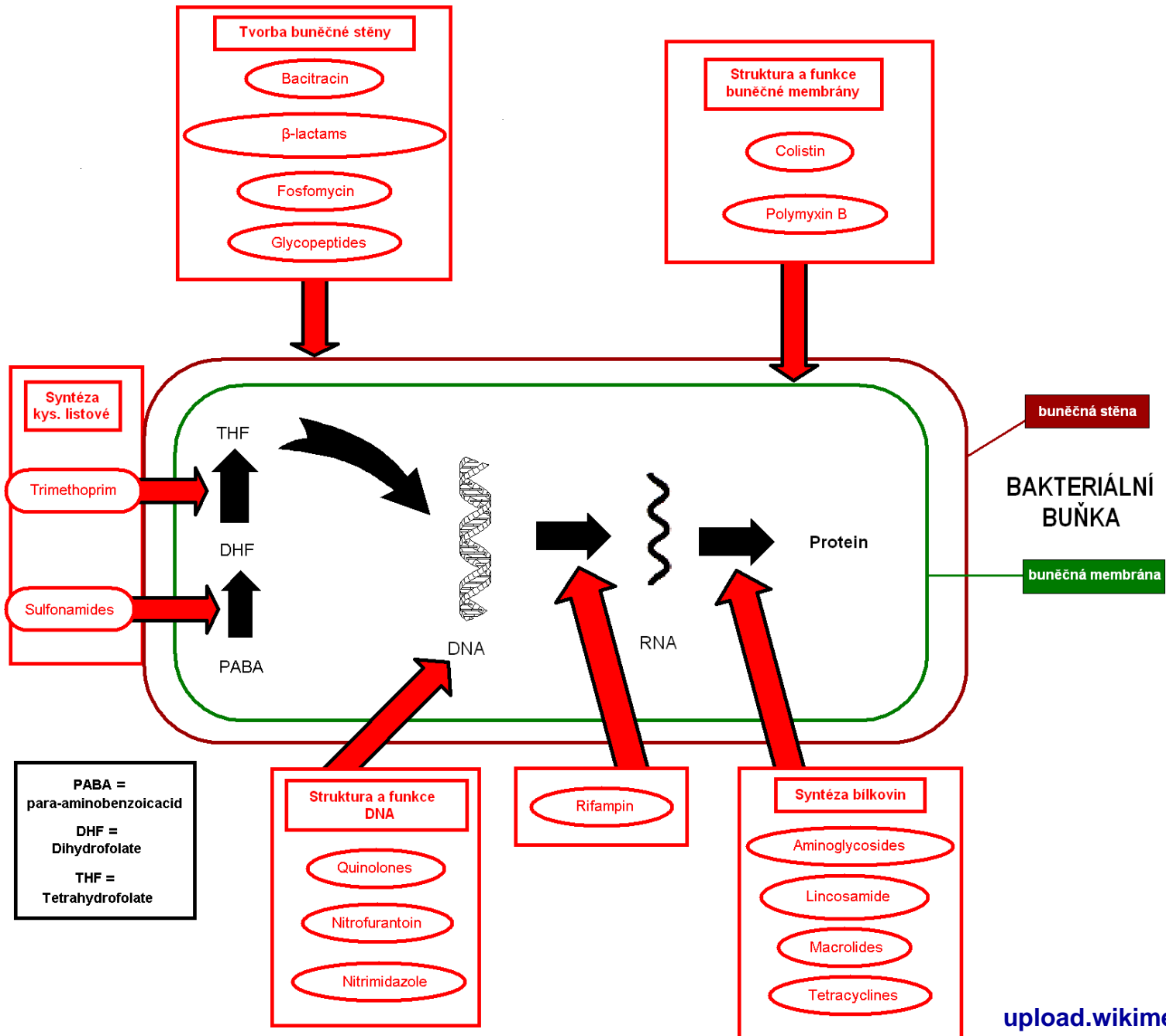
- bakteriostatické – zabraňující růstu a množení bakterií
- baktericidní – usmrcují bakterie

Ideální atb má velký antimikrobiální účinek s minimální toxicitou, tj. vysoká selektivita:

- **ovlivněním** struktur nebo enzymů, které mají jen mikroorganismy,
- **kumulací** látek v mikroorganismu.

Mechanismy účinku

- 1. Zásah do tvorby buněčné stěny** (živočišné buňky ji nemají); všechny látky, které ji ničí nebo zabraňují růstu, mají vysoký stupeň selektivity – peniciliny, cefalosporiny, vankomycin atd.
- 2. Porušení funkce cytoplazmatické membrány** = narušení osmotické bariéry, únik potřebných látek, zánik mikroorganismu – polypeptidy (polymyxin, kolistin, bacitracin) a antifungální polyeny (amfotericin b, nystatin).
- 3. Zabránění tvorbě bílkovin** – aminoglykosidy, chloramfenikol, tetracykliny aj.
- 4. Zabránění tvorbě nukleových kyselin** (i u makroorganismů) – značně toxické!
- 5. Zastavení metabolismu** – sulfonamidy atd.



Nežádoucí účinky antibiotik

Toxické působení nalezneme u všech antibiotik.

- **Zhoršené funkce jater a ledvin:** kumulace toxinů.
- **Neurotoxiny:** poškození periferních nervů.

Od bolestivosti, brnění, pálení, svědění přes poruchy pohybu, citlivosti až po ochrnutí. Postižení autonomního nervového systému vede k narušení funkcí vnitřních orgánů. Křeče, poškození sluchu, poruchy vidění aj.

- **Nefrotoxické účinky:** poškození ledvin, záněty ledvin, hromadění krystalů v močových cestách.
- **Hepatotoxické působení:** cholesterol, poškození jater.
- **Hematotoxické působení:** anemie, leukopenie (nedostatek bílých krvinek).
- **Zásah do buněčného metabolismu.**
- **Poškození kostní dřeně.**



Další negativní vlivy antibiotik

- Imunitní systém: alergie, imunosuprese!!!
- Narušení přirozené bakteriální mikroflóry.
- Poškození endotoxiny z rozpadlých bakterií — šok, selhání funkcí.
- Hypovitaminózy.
- Mitochondrie (původně samostatné bakterie) jsou antibiotiky také poškozovány!

Stav mitochondrií = stáří organismu.

Rezistence mikrobů vůči antibiotikům

- Přizpůsobivost je přirozená vlastnost živých organismů.
 - 1928 – objev penicilinu
 - 1941 – léčebné použití
 - 1945 – první hlášená rezistence *S. aureus*, v roce 1946 již 14 % kmenů
 - 1949 – rezistence *S.aureus* víc než 50%
- Generační doba bakterie je ca 30 minut: za 5 hodin - 10 generací, za rok - 18 000 generací.

Rezistence není pouze důsledek mutací

- Rok 1955 – úplavice rezistentní vůči čtyřem typům antibiotik a zároveň rezistentní v org. E.coli.
- Jedna mutace připadá na 10-100 milionů dělení; čtyři rezistentní typy = 10^{28} – nemožné!
- **Plasmidy** (kruhové struktury DNA) nesou geny pro přežití.
- 3-3000 genů v 1-1000 kopiích plasmidu.
- Bakterie mohou mít více různých plasmidů, milionkrát menších než bakterie.
- Různé bakterie si plasmidy předávají, mohou se kombinovat.
- Geny rezistence mají původně půdní bakterie.
- Přenos také prostřednictvím bakteriofágů pomocí tzv. transpozonů (létající geny).



Mechanismy rezistence

1. Omezení vstupu antibiotika do buňky – tetracyklin.
2. Zničení antibiotika enzymy – penicilin.
3. Změna cílové struktury = změna bakterie.
4. Náhrada enzymu, který ničí antibiotikum, jiným:

Rezistentní bakterie antibiotikum neničí, je vyloučeno do **ŽP**, nedegraduje a dále probíhá selekce rezistence: **hlavní místo vzniku rezistence!**

Multirezistence: bakterie, která má gen pro rezistenci, velmi snadno přebírá další geny rezistence.

Na multirezistenci působí i další vlivy **ŽP** – např. toxické kovy **➡ čím horší ŽP, tím více rezistentních bakterií!**

Bakterie v prostředí s antibiotiky

- Aby přežily, stávají se rezistentními.
- Neopatogenní bakterie žijící na sliznicích mají gen rezistence.
- **Nákaza patogenními bakteriemi = předání genu rezistence od vlastních bakterií.**
- Vznikne superinfekce, na kterou antibiotika nepůsobí.
- **Ohrožení na životě** – např. při úrazu, operaci.
- V současné době stoupá úmrtnost na tyto komplikace.



Antibiotika a životní prostředí

- Humánní medicína – stovky tun ročně.
- Individuální zneužití antibiotik = důsledky pro celou společnost.
- Nová antibiotika – farmaceutické firmy.
- Vývoj léku = velké náklady → musí se prodávat → rychlý vznik rezistence.

Najít nová antibiotika je stále těžší!

- Zemědělství: podpora růstu ve velkochovech – až 80 % spotřeby.
- Léčba antibiotiky ve velkochovech.
- Rostlinná výroba, včelařství, chov ryb.
- Předávání genů rezistence mezi zvířaty – kontaktem, potravinami.



Domácnosti:

čistící prostředky s antibakteriálními látkami –
selekce rezistentních kmenů.

Mění se zastoupení druhů v domácnosti!

- 90 % antibiotik se vylučuje v aktivní formě.
- Většina je rozpustná ve vodě.
- Tím dochází ke znečištění odpadních vod.
- Následuje průnik do pitné vody, usazování v sedimentech.
- Antibiotika byla nalezena také v půdách!
- Antibiotika v chlívské mrvě: kompostování hnoje se slámou – snaha je odstranit.

Antibiotika by se měla užívat pouze jako léky zachraňující život: jsou to bojové látky!

Preparát ATB

- detoxikace od různých antibiotik
- odstranění toxických a imunologických vlivů
- odstranění rezistentních genů – snížení rizika superinfekce, na kterou se umírá

